

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская, С. В. Палковский, Ю. А. Матвиенко
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДОКСОФИЛЛИНА
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины"

Препараты ксантинового ряда широко применяются в клинической практике при обструктивных заболеваниях органов дыхания, однако в рекомендациях национальных и международных соглашений по диагностике и лечению больных ХОЗЛ и БА они занимают скромное место в числе бронхолитиков второго ряда. Эти препараты назначаются при неэффективности или, в случае тяжелого течения заболевания, в дополнение к ингаляционным бронхолитикам — β_2 -агонистам, антихолинергическим средствам. Такое осторожное отношение к препаратам ксантинового ряда связано с повышенным риском развития тяжелых побочных эффектов, особенно при применении неретардных форм, необходимостью тщательного мониторинга их концентрации в сыворотке крови и отсутствием, в большинстве случаев, возможности проведения такого мониторинга [1, 3, 5].

В Украине до недавнего времени эта группа была представлена лишь препаратами теофиллина и аминофиллина, которые обладают большим количеством побочных эффектов.

Препарат нового поколения производных ксантина доксофиллин обладает значительно более высоким профилем безопасности и эффективности по сравнению с теофиллином и аминофиллином, что было подтверждено многочисленными сравнительными исследованиями теофиллина и доксофиллина. Экспериментальные исследования показали, что доксофиллин даже в высоких дозах (400 мг 3 раза в сутки) обладает сильным бронходилататорным действием с менее выраженными внелегочными побочными эффектами, чем теофиллин [4].

Доксофиллин действует исключительно на гладкие мышцы сосудов легких и бронхов, вызывая дилатацию. Это связано со способностью ингибировать фосфодиэстеразу, что сопровождается повышением внутриклеточного цАМФ. Накопление в клетках цАМФ ингибирует соединение миозина с актином, что снижает сократительную активность гладких мышц и способствует, в частности, расслаблению мышц бронхов и уменьшению бронхоспазма. В отличие от других ксантинов, доксофиллин не блокирует аденозиновые рецепторы, не оказывает влияния на транспорт ионов кальция и, таким образом, не оказывает стимулирующего действия на ЦНС, не влияет на работу сердца, сосудов и почек.

Период полувыведения доксофиллина составляет более 6 ч, поэтому допускается применение препарата 2–3 раза в сутки до достижения постоянной и эффективной концентрации в плазме крови. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60 мин. Биодоступность при пероральном применении составляет 62,6 %; при значении pH 7,4 количество препарата, которое связывается с белками плазмы крови, составляет около 48 %.

При пероральном приеме менее 4 % доксофиллина выводится с мочой в неизмененном виде.

Дозу препарата устанавливают индивидуально в зависимости от возраста, массы тела и особенностей метаболизма пациента. Средняя суточная доза для взрослых составляет 800–1200 мг (по 1 таблетке 2–3 раза в сутки). Детям школьного возраста (в возрасте 6–12 лет) назначают по 1/2 таблетки 2–3 раза в сутки (12–18 мг/кг в сутки).

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности доксофиллина (Аэрофиллин, табл. 400 мг, производства ЕйБиСи Фармасьютиси АТ, Турин-Италия) при приеме по 1 табл. 2 раза в день в сравнении с Неофиллином (табл. 300 мг, производства ЗАТ "Дарница"), 1 табл. 2 раза в сутки в терапии больных ХОЗЛ III стадии на протяжении 1 месяца терапии.

В исследовании принимали участие 45 больных ХОЗЛ (мужчин — 41, женщин — 4), в возрасте старше 40 лет, ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %, ОФВ₁ < 50 % от должных, обратимость ОФВ₁ в пробе с бронхолитиком менее 12 %. Все исследуемые или курили в настоящее время, или курили в прошлом (стаж курения не менее 10 пачко-лет). У исследуемых пациентов не было выраженных сопутствующих заболеваний со стороны других органов и систем, которые могли бы помешать их участию в исследовании. После ознакомления пациентов с информацией по исследованию и подписания ими информированного согласия пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 1. I группа (27 мужчин, 3 женщины) получали доксофиллин, II группа (14 мужчин, 1 женщина) — теофиллин.

Характеристика групп представлена в таблице.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, анамнезу курения, длительности, особенностям течения заболевания.

Заболевание оказывало негативное влияние на ежедневную активность пациентов — в I группе 86,6 % больных отметило эту связь, во II группе — 93,3 % больных. 53,3 % больных первой группы и 26,7 % — второй были вынуждены оставить или изменить работу из-за ХОЗЛ.

На протяжении последних 12 месяцев в первой группе пациентов 33,4 % больных постоянно принимали базисную терапию, 66,6 % — с перерывами (в зависимости от наличия препаратов и возможности их приобрести) во второй группе — 86,6 % постоянно принимали базисную терапию, 13,4 % — периодически.

Эффективность терапии, которая проводилась на протяжении последних 3-х месяцев 50 % больных в I группе оценило положительно, 30 % — без эффекта, остальные затруднились ответить. Во II группе — 46,7 % оценили положительно, 13,3 % — без эффекта, остальные затруднились ответить.

Побочные эффекты базисной терапии отмечались у 10 % больных I группы (у 2 — орофарингеальный кандидоз, у 1 — крапивница), во II группе — у 6,7 % больных наблюдался орофарингеальный кандидоз.

Таблиця

Общая характеристика пациентов

Показатель	I группа	II группа
Средний возраст (лет)	65,1 ± 1,5	63,3 ± 2,0
Средний ИМТ	25,7 ± 1,0	24,5 ± 1,2
Средний стаж курения (пачко-лет)	39,3 ± 2,6	34,8 ± 3,1
Средний возраст, в котором появились первые симптомы ХОЗЛ (лет)	42,3 ± 1,6	43,9 ± 2,6
Средний возраст, в котором был установлен диагноз ХОЗЛ (лет)	51,9 ± 1,8	52,3 ± 2,3
Средняя продолжительность заболевания (лет)	13,4 ± 1,8	11,1 ± 1,6
Среднее количество обострений за последние 12 месяцев	3,7 ± 0,4	2,9 ± 0,3
Среднее количество обращений за неотложной помощью за последние 12 месяцев	2,1 ± 1,0	1,1 ± 0,5
Среднее количество госпитализаций за последние 12 месяцев	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4
Среднее количество дней нетрудоспособности за последние 12 месяцев	32,3 ± 6,4	35,7 ± 7,8

80 % больных I группы и 87 % пациентов II группы получали базисную терапию (ингаляционные глюкокортикостероиды в комбинации с β_2 -агонистами или тиотропиумом). На протяжении исследуемого периода лечения пациенты продолжали принимать предыдущую базисную терапию.

На протяжении всего периода исследования пациенты вели дневники самонаблюдения, где отмечали прием бронхолитиков короткого действия для уменьшения симптомов за ночь, за день, ночные пробуждения из-за ХОЗЛ, оценивали одышку, кашель в баллах:

Симптомы ХОЗЛ:

Оценка в баллах

Ночные симптомы:

0 = Нет симптомов

1 = Одно пробуждение за ночь, без применения бронхолитика

2 = Одно пробуждение за ночь, бронхолитик применялся

3 = Более одного пробуждения

4 = Большую часть ночи не спал из-за симптомов ХОЗЛ

Одышка

0 = Нет симптомов

1 = Редкое посвистывание или затруднение дыхания. Возможность подъема по ступенькам и в гору

2 = Посвистывание или укорочение дыхания большую часть дня. Возможность перемещения по ровной местности, затруднен подъем

3 = Посвистывание или укорочение дыхания большую часть дня. Отставание от других при ходьбе по ровной местности

4 = Очень тяжелое состояние. Невозможность идти на работу, выполнения обычной работы

Кашель на протяжении дня:

0 = Отсутствует

1 = Редкий, не привлекает внимания

2 = Частый, не снижает активности

3 = Частый, снижает активность

4 = Привлекает внимание большую часть дня

В начале и по окончании исследуемого курса лечения давалась общая оценка одышки по шкале MRCDS (в баллах):

1 — Появление одышки только при значительном физическом напряжении

2 — Появление одышки только при быстрой ходьбе или подъеме в гору

3 — Из-за одышки приходится идти медленнее, чем другие люди того же возраста, или возникает потребность останавливаться, чтобы отдышаться при ходьбе в обычном темпе по ровной местности

4 — Приходится останавливаться, чтобы отдышаться по прохождении 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности

5 — Из-за одышки приходится оставаться дома, или одышка возникает при одевании или раздевании

В начале и по окончании курса лечения исследуемым препаратом проводились исследования:

- функции внешнего дыхания (бодиплетизмография, спирометрия, исследование силы дыхательной мускулатуры и нейрореспираторного драйва) на аппаратуре MasterLabPro и MasterScope производства Erich Jaeger. Исследовались общее бронхиальное сопротивление (Rtot), основные легочные объемы (остаточный объем легких — RV, внутригрудной газовый объем (ITGV), емкости (общая емкость легких — TLC, емкость вдоха — IC, жизненная емкость легких — VC, форсированная жизненная емкость легких — FVC, проходимость бронхиального дерева — объем форсированного выдоха за первую секунду — FEV1, проходимость на разных уровнях бронхиального дерева — FEF25, 50, 75, пиковая объемная скорость выдоха — PEF; сила дыхательной мускулатуры на вдохе — PImax, сила дыхательной мускулатуры на выдохе — PEmax, нейрореспираторный драйв — P0,1;

- ЭКГ;

- Жизненные признаки (АД, ЧСС);

- Тест с 6-минутной ходьбой с оценкой одышки по шкале Борга до и после теста;

- Показатели системного иммунитета (НСТ-тест и СРП);

- Общий и биохимический анализ крови (оценка переносимости).

По окончании исследуемого курса лечения оценивались комплаенс (приверженность терапии), эффективность и переносимость препаратов пациентом и врачом. На протяжении всего исследуемого периода лечения оценивались нежелательные проявления, изменения терапии, обострения, их терапия.

Результаты

Применение доксофиллина в комплексной терапии больных ХОЗЛ привело к улучшению клинических проявлений заболевания (рис. 1).

Через месяц лечения у пациентов, принимавших доксофиллин, отмечалась более выраженная тенденция к уменьшению одышки, чем у пациентов, принимавших препарат сравнения.

Пациенты, принимавшие доксофиллин, лучше переносили физические нагрузки, чем пациенты II группы (рис. 2).

Количество пройденных метров достоверно увеличилось по сравнению с исходными данными у пациентов, получавших доксофиллин.

У пациентов, принимавших участие в исследовании, наблюдались признаки легочной гиперинфляции (от 2,5 до 3-кратного увеличения общего бронхиального сопротивления, уменьшение емкости вдоха, увеличение остаточного объема легких), были значительно снижены показатели бронхиальной проходимости. FEV_1 в I группе находился в пределах от 21,7 до 55,3 % от должного, в среднем $(36,8 \pm 1,75)$ %, FEV_1/FVC — $(39,0 \pm 2,0)$ %, во II группе FEV_1 от 23,5 до 62,2 % от должного, в среднем $(43,53 \pm 3,87)$ %, FEV_1/FVC — $(39,3 \pm 0,03)$ %.

Влияние доксофиллина на показатели ФВД представлена на рис. 3.

Доксофиллин оказал положительное влияние на функциональные показатели: R_{tot} уменьшился с $(0,906 \pm 0,079)$ до $(0,828 \pm 0,06)$ кПа·с/л, емкость вдоха достоверно ($p < 0,05$) увеличилась с $(59,92 \pm 4,41)$ до $(77,8 \pm 4,37)$ %, то есть уменьшились признаки гипервентиляции легких; достоверно ($p < 0,05$) уменьшился ITGV с $(158,31 \pm 11,7)$ до $(148,8 \pm 7,45)$ %, жизненная емкость легких увеличилась с $(76,45 \pm 2,23)$ до $(83,88 \pm 2,45)$ %, форсированная ЖЕЛ — с $(74,77 \pm 2,57)$ до $(82,98 \pm 2,67)$ %.

Объем форсированного выдоха за первую секунду достоверно ($p < 0,05$) увеличился с $(36,82 \pm 1,75)$ до $(41,43 \pm 2,51)$ %, достоверно ($p < 0,05$) увеличились форсированная жизненная емкость вдоха с $(74,77 \pm 2,57)$ до $(82,98 \pm 2,67)$ %, пиковой скорости выдоха — с $(34,03 \pm 2,3)$ до $(41,49 \pm 2,43)$ %.

Остальные показатели остались на прежнем уровне.

Во II группе наблюдалась менее выраженная динамика (рис. 4).

Значительной динамики исследуемых показателей в группе пациентов, получавших теофиллин, получено не было, достоверно ($p < 0,05$) снизился R_{tot} с $(0,74 \pm 0,13)$ до $(0,66 \pm 0,12)$ кПа·с/л, увеличилась пиковая скорость выдоха с $(42,92 \pm 4,82)$ до $(51,25 \pm 5,37)$ % ($p < 0,05$).

Динамика показателей силы дыхательной мускулатуры и нейрореспираторного драйва представлена на рис. 5.

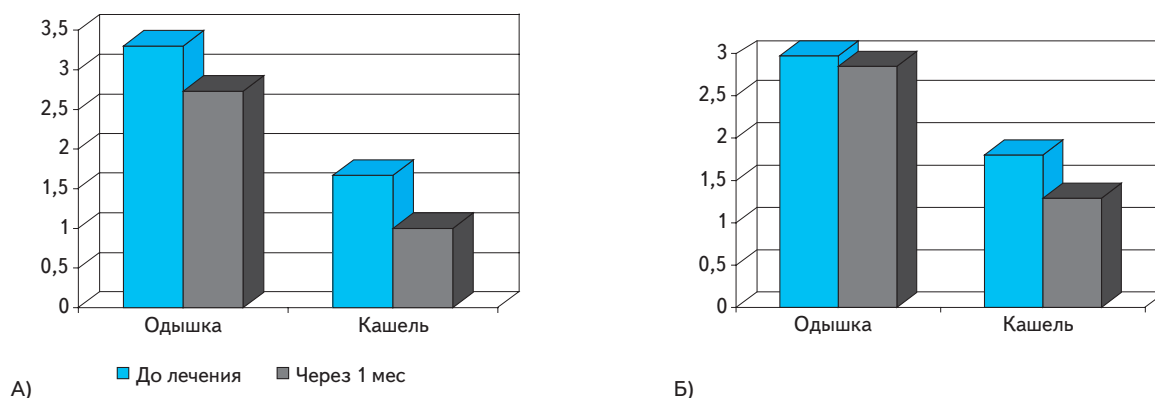
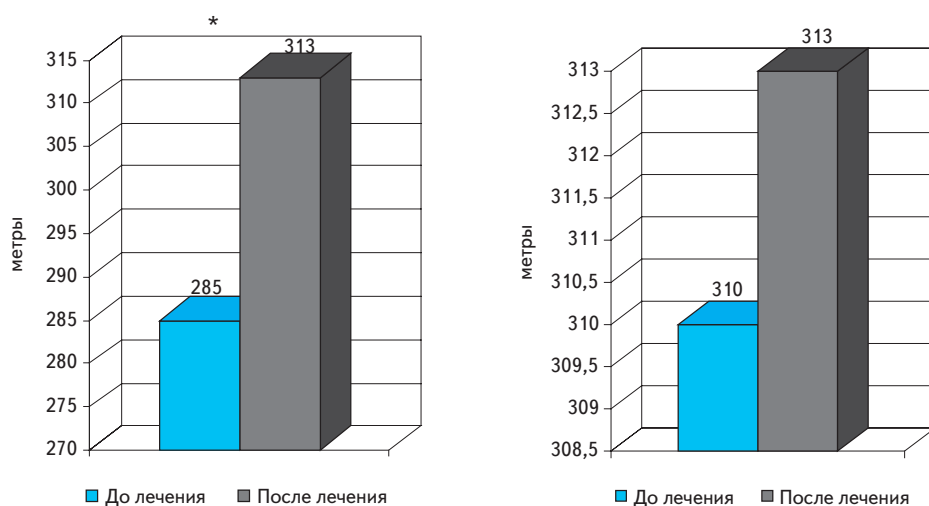


Рис. 1. Динамика клинических симптомов ХОЗЛ (средний балл) после лечения доксофиллином (А) и теофиллином (Б)



* — $p < 0,05$ относительно исхода

Рис. 2. Дистанция, пройденная в метрах при приеме доксофиллина (А) и теофиллина (Б)

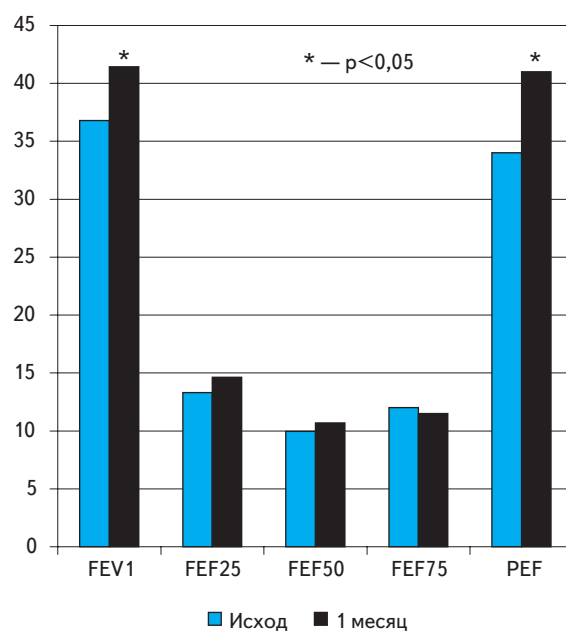
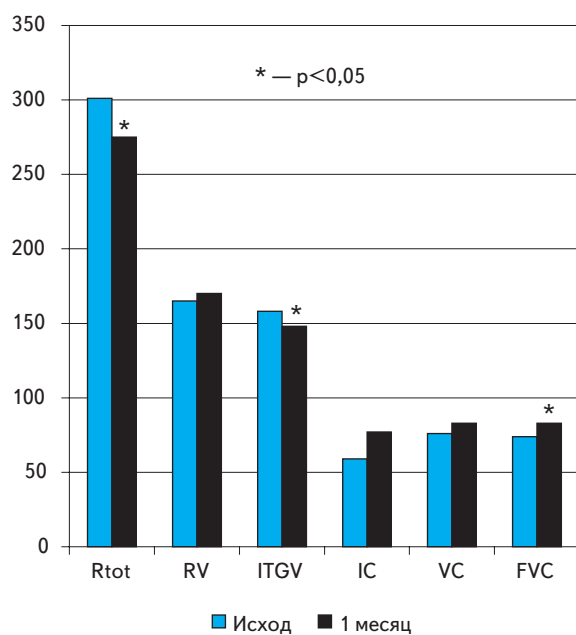


Рис. 3. Влияние доксофиллина на показатели ФВД

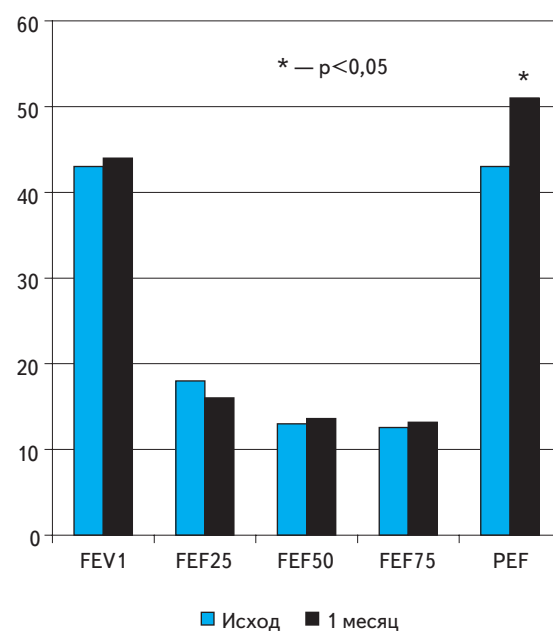
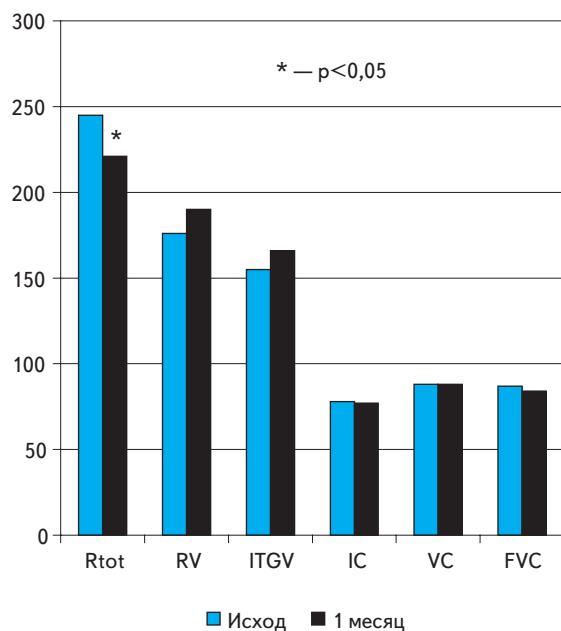
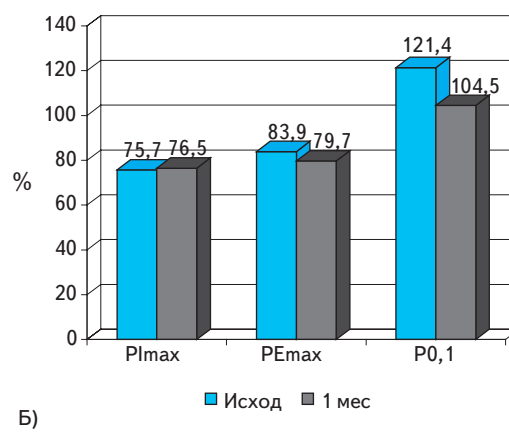
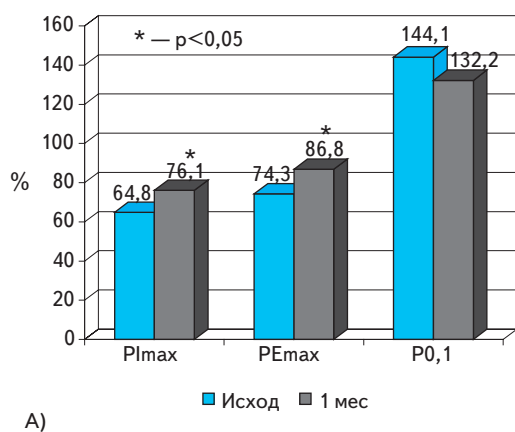


Рис. 4. Влияние теофиллина на показатели ФВД



А)

Б)

Рис. 5. Динамика показателей силы дыхательной мускулатуры и нейрореспираторного драйва (1 мес терапии) у больных I (n=30) (А) и II (n=15) (Б) групп

У пациентов I группы исходно отмечалось снижение силы как мышц вдоха, или слабость инспираторной мускулатуры (PImax), так и мышц выдоха (слабость экспираторной мускулатуры — PEmax) и повышенный тонус центральной регуляции дыхания, или нейрореспираторный драйв (P0,1). Доксофиллин оказал положительное влияние на силу обеих групп мышц, что проявилось в достоверном ($p < 0,05$) увеличении PImax — с $(6,72 \pm 0,35)$ до $(7,91 \pm 0,33)$ кПа, PEmax — с $(9,16 \pm 0,43)$ до $(10,71 \pm 0,48)$ кПа, и тенденции к нормализации нейрореспираторного драйва. Во II группе отмечалось незначительное увеличение PEmax — с $(11,1 \pm 0,64)$ до $(10,54 \pm 0,53)$ кПа, и также отмечалась тенденция к нормализации нейрореспираторного драйва.

Иммунологическое обследование проводилось у всех пациентов дважды (до и после лечения препаратами доксофиллин и теофиллин) и включало определение уровня кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов крови как маркера воспаления спектрофотометрическим методом [2], а также количественное определение СРП-белка острой фазы в сыворотке крови, как маркера деструктивных изменений в тканях в процессе воспаления.

До начала лечения у всех исследуемых больных наблюдались изменения иммунологических показателей, характерные для хронического воспалительного процесса — снижение кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов до $(633,9 \pm 118,5)$ у.е. вследствие истощения функционального резерва этих клеток и повышение содержания СРП до $(11,5 \pm 1,2)$ мг/л.

У пациентов первой группы НСТ-тест до начала лечения составил $(480,12 \pm 108,3)$ у.е., по окончании исследуемого курса лечения достоверно ($p < 0,05$) увеличился до $(721,8 \pm 130,4)$ у.е., у пациентов второй группы остался на исходном уровне. Достоверной разницы между группами получено не было.

В группе пациентов, получавших доксофиллин, СРП уменьшился $(12,1 \pm 1,4)$ до $(8,8 \pm 1,7)$ мг/л, в группе сравнения — с $(10,0 \pm 2,1)$ до $(6,4 \pm 0,6)$ мг/л, достоверного изменения между группами выявлено не было, что говорит об одностороннем действии препаратов доксофиллин и теофиллин.

Доксофиллин хорошо переносился больными, никаких нежелательных проявлений и побочных действий не возникало, в группе пациентов, принимавших теофиллин, 2 пациента отказались от дальнейшего участия в исследовании из-за желудочно-кишечного дискомфорта, связанного с приемом препарата.

Существенного влияния на параметры ЭКГ, показатели крови оба препарата не оказывали.

По окончании исследования 6 ($20,0 \pm 7,3$) % пациентов в I группе отметили, что чувствуют себя значительно лучше, 10 ($33,3 \pm 8,6$) % не отметили улучшения, у 14 ($46,7 \pm 9,1$) % наблюдалось незначительное улучшение. Во II группе — 2 ($13,3 \pm 8,8$) отметили ухудшение общего состояния, 2 ($13,3 \pm 8,8$) % — незначительное улучшение, у 11 ($73,3 \pm 11,4$) % состояние не изменилось.

Оценка врача совпала с оценкой пациентов.

Выводы

Доксофиллин был более эффективным, чем препарат сравнения теофиллин, в лечении больных ХОЗЛ, что проявлялось в достоверном улучшении переносимости физических нагрузок (по окончании курса лечения количество пройденных метров достоверно увеличилось по сравнению с исходными данными), улучшении функцио-

нальных показателей — уменьшении признаков гиперинфляции легких (достоверном увеличении емкости вдоха, уменьшении внутригрудного газового объема, тенденции к уменьшению бронхиального сопротивления), увеличению жизненной емкости легких, улучшении бронхиальной проходимости (достоверном увеличении FEV1, FVC); более выраженной тенденции к уменьшению одышки.

Доксофиллин оказывал более выраженное влияние на воспаление, что проявилось в достоверном увеличении НСТ-теста после окончания курса лечения в I группе пациентов.

Доксофиллин лучше переносился пациентами, при его применении нежелательных и побочных явлений не возникало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". — Київ. 2007. — С. 63–88.
2. Хаитов, Р. М. Этиологическая иммунология / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истамов // К.: "ВНИРО", Москва, 1994. — С. 148–151.
3. Яшина, Л. О. Хронический обструктивный бронхит: сучасні технології лікування [Текст] / Л. О. Яшина // Мистецтво лікування — 2003. — № 4. — С. 14–20.
4. Goldstein, M. F. Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asthma — a double-blind randomized placebo-controlled multicentre clinical trial [Text] / M. F. Goldstein, P. Chervinsky // Med. Sci. Monit. — 2002. — № 8. — P. 27–28.
5. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Revised 2007.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДОКСОФИЛЛИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина,
М. А. Полянская, С. В. Палковский,
Ю. А. Матвиенко

Резюме

В статье изложены результаты изучения эффективности и безопасности доксофиллина, в сравнении с теофиллином, в терапии больных ХОЗЛ III стадии на протяжении 1 месяца терапии. Установлено, что доксофиллин был более эффективным в лечении больных ХОЗЛ, что проявлялось в достоверном улучшении переносимости физических нагрузок, функциональных показателей — уменьшении признаков гиперинфляции легких, увеличении жизненной емкости легких, улучшении бронхиальной проходимости, более выраженной тенденции к уменьшению одышки. Доксофиллин оказывал более выраженное влияние на воспаление, что проявилось в достоверном увеличении НСТ-теста после окончания курса лечения в I группе пациентов. Доксофиллин лучше переносился пациентами, при его применении нежелательных и побочных явлений не возникало.

EFFICACY AND SAFETY OF DOXOPHILLINE IN TREATMENT OF COPD PATIENTS

Yu. I. Feshchenko, L. A. Yashina,
M. A. Polyanskaya, S. V. Palkovskiy,
Yu. A. Matviyenko

Summary

The results of doxophylline efficacy and safety study administered for 1 month in patients with stage 3 COPD have been presented. It was revealed that in COPD patients doxophylline was more effective in terms of improvement of physical exercise tolerance and functional capacity — decreased lung hyperinflation, increased bronchial passage, reduced dyspnea. Doxophylline produced meaningful anti-inflammatory effect, improving NST-test parameters in group 1 of patients. Doxophylline was better tolerated, causing no adverse events.