

В ы в о д ы

1. Ультраструктура и морфометрическая характеристика тромбоцитов крови при бронхиальной астме свидетельствуют о преобладании клеток с повышенной функциональной активностью.

2. Тромбоцитаферез значительно снижает число активных форм тромбоцитов крови и влияет на их агрегационную способность.

3. Через сутки после тромбоцитафереза происходит умеренное обновление пула клеток за счет зрелых форм тромбоцитов, находящихся в неактивном состоянии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алиева К.М., Татарский А.Р., Бобков Е.В., Марачев А.Г. Морфологические особенности тромбоцитов при бронхиальной астме // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы докладов.— Челябинск, 1991.— С.1422.
2. Вашкинелъ В.К., Петров М.Н. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека.— Л.: Наука, 1982.
3. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз.— М.: Медицина, 1974.

4. Марачев А.Г., Ботвинникова Е.П. Ультраструктурные изменения тромбоцитов крыс при холодовом воздействии на организм // Всесоюзная конф. по патологии клетки, 4-я: Материалы.— М., 1987.— С.130.
5. Ростовщиков А.С., Черняев А.Л. Счетное устройство для микрометрического анализа гистоструктур с негативов, фотопластинок и фотографий при морфологических исследованиях // Арх. пат.— 1982.— N12.— С.75—76.
6. Татарский А.Р., Эмирова А.С., Бобков Е.В. и др. Применение тромбоцитафереза для лечения бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1991.— N3.— С.90—93.
7. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1975.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Сальбутамол / Под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида.— М.: Фармединфо, 1992.— С.4—65.
9. Borish I. The inflammator theory of asthma // Immunol. Invest.— 1987.— Vol.16.— P.501—532.
10. Braquet P., Chabrier P.E., Mencia-Huerta J. The promise of PAF-antagonists // Adv. Inflamm. Res.— 1987.— Vol.16.— P.179—198.
11. Hattori F. Scanning electron microscopy of human peripheral blood cells // Acta Hemat. Jap.— 1992.— Vol.35.— P.457.
12. Thomson C., Jacubowski I., Quinn P. et al. Platelet size as a determinant of platelet function // J. Lab. Clin. Med.— 1983.— Vol.101, N2.— P.202—213.

Поступила 08.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248—053.2—085.234+615.234.07

И.И.Балаболкин, Ю.Б.Белоусов, И.С.Ширяева, Г.С.Китарова, Л.Е.Холодов

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА ТЕОПЭКА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ педиатрии РАМН, Российский государственный медицинский университет, Москва

THE THERAPEUTIC EFFICACY AND PHARMACOKINETICS OF THEOPEC IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA.

I.I.Balabolkin, Y.B.Belousov, I.S.Shiriajeva, G.S.Kitarova, L.E.Kholodov

S u m m a r y

The efficacy of theopec was studied in 67 children aged from 5 to 15 years old suffered from bronchial asthma. A satisfactory clinical effect was reached in 80.6% of the patients after the 10th day of treatment with theopec. The favorable influence of theopec on the currence of bronchial asthma was accompanied by the improvement of ventilation function of the lung. During the continuous treatment with theopec the equivalent concentration of theophylline in blood serum were attained after 4 days. The treatment with theopec is recommended in dose 15 to 19 mg/kg/day under the control of theophylline concentration in serum.

Р е з ю м е

У 67 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 5 до 15 лет изучалась эффективность теопэка. На десятый день лечения теопэком был достигнут хороший клинический эффект у 80,6 процентов детей. Благоприятное влияние теопэка на течение бронхиальной астмы сопровождалось увеличением вентиляционной функции легких. При длительном лечении теопэком устойчивая концентрация препарата в сыворотке крови достигалась на 4 сутки. Лечение теопэком было рекомендовано в дозе от 15 до 19 мг/кг/сутки под контролем концентрации теофиллина в крови.

В последние годы в лечении бронхиальной астмы широко используются лекарственные формы теофиллина с медленным механизмом его высвобождения. Проведенное изучение отечественного препарата с контролируемым высвобождением теофиллина теопэка показало достаточно высокую эффективность его у взрослых больных бронхиальной астмой [1,2,3]. В то же время у детей терапевтическая эффективность и фармакокинетика теопэка при этом заболевании оставались не изученными.

Целью данной работы явилось изучение фармакокинетики и фармакодинамики теопэка и его терапевтической эффективности при бронхиальной астме в детском возрасте.

Под нашим наблюдением находилось 67 детей с бронхиальной астмой, которым проводилось лечение теопэком. Возраст больных был 5—15 лет, из них от 5 до 7 лет — 6 детей, от 7 до 10 лет — 24, от 10 до 13 лет — 20, от 13 до 15 лет — 17 детей. Мальчиков было 38, девочек — 29.

Таблица 1

Концентрации теофиллина после однократного приема теопэка у детей с бронхиальной астмой (мкг/мл)

Время исследования после приема теопэка	Дети в возрасте 5 — 10 лет (n = 8)	Дети в возрасте от 10 до 15 лет (n = 14)
Через 1 час	3,18 ± 0,58	4,80 ± 1,29
3 часа	4,23 ± 0,70	7,25 ± 1,09*
5 часов	5,36 ± 0,46	6,15 ± 0,73
8 часов	4,86 ± 0,66	5,68 ± 0,60
12 часов	3,02 ± 0,46	5,15 ± 0,49**
24 часа	1,66 ± 0,34	3,59 ± 0,74*

Примечание: *p* — достоверность различия между показателями двух указанных возрастных групп: звездочка — *p* < 0,05; две звездочки — *p* < 0,01

Терапию теопэком назначали детям с частыми приступами бронхиальной астмы, с клинически выраженными признаками обструкции бронхов, а также при выявлении с помощью функциональных тестов нарушений бронхиальной проходимости. Атопическая форма бронхиальной астмы имела место у 37 больных, смешанная — у 30, среднетяжелое течение болезни — у 39, тяжелое — у 28. Лечение теопэком было начато в приступном периоде у 12, постприступном — у 43, в межприступном — у 12 больных. В число обследуемых детей не включали больных бронхиальной астмой, у которых имела место сопутствующая патология со стороны печени, почек, щитовидной железы, сердца. В зависимости от возраста и массы тела теопэк назначали детям от 100 до 300 мг в сутки в первый день и 200—600 мг в сутки со 2-го дня лечения. Больные с тяжелым течением бронхиальной астмы получали в среднем 8,08 ± 0,46 мг/кг (разовая доза), а со среднетяжелым 6,81 ± 0,54 мг/кг массы тела препарата 2 раза в сутки через 12 ч. до еды, запивая его водой. В первые 3 дня лечения теопэком при необходимости назначали β₂-агонисты (салбутамол, беротек) по 1—2 ингаляционной дозе. Продолжительность лечения теопэком колебалась от 2 недель до 1,5 мес. После первого приема теопэка и на протяжении курса лечения этим препаратом у 25 больных повторно определялась концентрация теофиллина в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микроколоночном жидкостном хроматографе Миллихром-2. В первый день после однократного приема теопэка забор крови для определения концентрации теофиллина производили через 1,3,5,8,12,24 часа; на 4-й и 10-й дни — 2 раза: утром и через 3 часа после приема теопэка. Определение бронхиальной проходимости проводили методом флоуметрии на компьютерном пневмотахографе «Пневмоскрин» («Эрих Егер», Германия) в первый день до и спустя 3 часа после первого приема теопэка, затем через 4, 10 дней от начала лечения и по завершении его. Математическую обработку и анализ результатов проводили на компьютере IBM PC AT по программе Stat—graph.

Средние значения концентрации теофиллина после приема теопэка составили: через 1 ч. — 4,43 ±

0,99 мкг/мл, 3 ч. — 6,9 ± 0,96 мкг/мл, 5 ч. — 6,8 ± 0,85 мкг/мл, через 8, 12 и 24 ч. соответственно 4,9 ± 0,61 мкг/мл, 5,8 ± 0,54 мкг/мл и 3,2 ± 0,68 мкг/мл. Таким образом, максимальные концентрации теофиллина выявлялись через 3—5 часов после приема препарата, но они не достигали диапазона терапевтически наиболее эффективных концентраций. Обнаружена взаимосвязь между фармакокинетикой теопэка и возрастом ребенка. У детей старше 10 лет наблюдался более быстрый прирост концентрации теофиллина в крови, а максимальный его уровень достигался уже через 3 часа (табл.1). У детей младше 10 лет концентрация теофиллина нарастала более медленно и достигала пика через 5 часов после приема теопэка. Концентрации теофиллина через 3, 12 и 24 часа были достоверно выше у детей старше 10 лет. Такое различие в концентрации теофиллина у обследуемых детей с бронхиальной астмой может быть связано с возрастными особенностями метаболических процессов.

Выявлены некоторые различия в концентрации теофиллина при назначении теопэка в разные периоды бронхиальной астмы. Уровни теофиллина в крови через 1 и 3 часа после приема теопэка у детей, находившихся в приступном периоде, были ниже (соответственно 2,08 ± 0,52 и 3,77 ± 0,69 мкг/мл), чем у детей, которым теопэк был назначен в постприступном (4,75 ± 1,11 и 7,19 ± 1,04 мкг/мл, *p* < 0,05) и межприступном (3,78 ± 0,77 и 5,12 ± 2,44 мкг/мл) периодах. Пик концентрации теофиллина в крови детей, которым теопэк был назначен в приступном периоде, наступал позже — через 8 часов. В группе детей, находившихся в межприступном периоде, минимальная концентрация теофиллина в сыворотке крови через 24 часа после приема теопэка была ниже, чем у детей, которым препарат был назначен в приступном и постприступном периодах (2,56 ± 0,16 мкг/мл, *p* < 0,01 и 3,23 ± 0,67 мкг/мл, *p* < 0,05).

При двухкратном применении в течение суток лекарственных форм теопэка по 0,1; 0,2; 0,3 г по достижении равновесной концентрации на 4-е сутки минимальные концентрации теофиллина до приема препаратов составили соответственно 5,1 ± 0,9; 6,5 ± 0,9 и 7,35 ± 0,95 мкг/мл; максимальные концентрации теофиллина (через 3 часа после приема) были равны соответственно 7,53 ± 1,16 мкг/мл; 7,09 ± 0,78 мкг/мл и 10,56 ± 1,9 мкг/мл. На 10-й день курсового лечения теопэком по 0,1 г средние значения концентрации теофиллина на минимуме и максимуме составили 6,73 ± 1,48 мкг/мл и 12,7 ± 2,7 мкг/мл; по 0,2 г — 7,13 ± 1,06 мкг/мл и 9,35 ± 0,96 мкг/мл; по 0,3 г — 9,32 ± 1,65 мкг/мл и 16,2 ± 2,9 мкг/мл. Максимальная концентрация при приеме теопэка по 0,3 г была достоверно выше, чем при приеме теопэка по 0,2 г. Следовательно, минимальная и максимальная концентрации при лечении теопэком по 0,1 г, 0,2 г и 0,3 г были на терапевтическом уровне. При приеме теопэка по 0,1 г и 0,3 г имелась тенденция к более выраженному приросту концентрации теофиллина. На величину минимальной и максимальной концентрации теофиллина в сыворотке крови на 4-й и 10-й дни лечения теопэком не оказывали существенного влияния возраст больных, тяжесть течения болезни и период заболевания, в котором было начато им лечение.

В табл.2 представлены фармакокинетические параметры теопэка при использовании его по 0,1 г,

Таблица 2

Средние величины фармакотерапевтических параметров теофиллина при однократном приеме теопэка (таблеток без оболочек) у детей с бронхиальной астмой

Параметры	Доза теопэка		
	0,1 г	0,2 г	0,3 г
Константа скорости всасывания (быстрая фаза) k_{OI} , г, ч	0,61	0,98	0,3
Доля быстрой фазы, d_f , %	36	7	48
Константа скорости всасывания (медленная фаза) k_{OI} , м, ч	0,102	0,077	0,055
Доля медленной фазы, d_m , %	64	93	52
Скорость элиминации k_{el} , ч	0,17	0,16	0,127
Период полувсасывания в быстрой фазе, $t_{1/2}$, а, г, ч	1,1	0,7	1,3
Период полувсасывания в медленной фазе, $t_{1/2}$, а, м, ч	6,8	9,0	12,6
Период полуэлиминации $t_{1/2}$, ч	4,0	4,3	5,5
Максимальная концентрация C_{max} , мкг/мл	6,4	4,7	6,7
Время достижения C_{max} , t_{max} , ч	4,0	7,6	4,3
Среднее время удержания MRT, ч	12,7	18,4	18,6
Общий клиренс, Cl , мл/мин	16,1	28,2	35,5
Объем распределения, V_d , л	5,7	10,6	16,8
Площадь под кривой $C: t \Delta VC$, мкг/мл · ч	103	118	141

Примечание. Математическая модель: одночастевая модель с двухфазным всасыванием по кинетике первого порядка.

0,2 г и 0,3 г у больных бронхиальной астмой детей. Фармакотерапевтические параметры лекарственных форм теопэка состоят из двух частей с разной скоростью высвобождения теофиллина. Доля медленной и быстрой фаз в разных лекарственных формах была неодинаковой. Так, доля быстрой фазы в таблетках по 0,1 г, 0,2 г и 0,3 г составила 36%, 7% и 48% соответственно, а доля медленной фазы — 64%, 93% и 52%. Периоды полувсасывания теофиллина в разных лекарственных формах теопэка также были разными и зависели от величины долей фаз. Для теопэка 0,1 г $t_{1/2}$, а, г составило 1,1 ч, а $t_{1/2}$, а, м — 6,8 ч, для теопэка 0,2 г — 0,7 и 9,04 ч и для теопэка 0,3 г — 1,3 и 12,6 ч соответственно. Период полуэлиминации теофиллина при применении теопэка 0,1 г составил 4 часа, а при применении таблеток по 0,2 г и 0,3 г — 4,3 ч и 5,5 ч соответственно. Среднее время удержания теофиллина, характеризующее длительность цир-

куляции теофиллина в организме, имело большее значение для таблеток по 0,2 г и 0,3 г (18,4 ч и 18,6 ч соответственно), чем для лекарственных форм теопэка по 0,1 г (12,7 ч). Приведенные данные показывают, что всасывание и элиминация теопэка замедлены.

По данным фармакокинетики были рассчитаны схемы приема теопэка в различных модификациях, необходимые для создания и поддержания стационарных сывороточных концентраций теофиллина в пределах терапевтического диапазона, который обеспечивает эффективную и безопасную терапию. В качестве такого диапазона, на основе литературных данных, была выбрана концентрация теофиллина на минимуме 10 мкг/мл, а на максимуме — 15 мкг/мл. Для расчета дозы и режима введения препарата использовали параметры, полученные при исследовании клинической фармакокинетики теопэка в различных модификациях. Установлено, что для поддержания стационарной концентрации теофиллина в пределах терапевтического интервала для разных лекарственных форм теопэка необходимы разные дозы и режимы введения. Так, для приема теопэка по 0,3 г необходимая расчетная доза составила 310 мг через каждые 11,3 часа, при этом суточная доза препарата составила 660 мг. Для приема теопэка по 0,2 г расчетная доза составила 340 мг с повторным введением через 15,3 часа (суточная доза 530 мг), для теопэка по 0,1 г — 120 мг через 9,4 часа (суточная доза 421 мг). При расчете на 1 кг массы ребенка средняя суточная доза оказалась равной для теопэка по 0,3 г — 17,6 мг/кг, для теопэка по 0,2 г — 21,9 мг/кг, для теопэка по 0,1 г — 17,4 мг/кг.

Сравнение этих цифр с наблюдаемыми результатами показало высокую сопоставимость расчетных и наблюдаемых доз теопэка по 0,3 г. При близких интервалах между приемами (11,3 и 12 ч) разница в разовой (310 и 300 мг) и суточных (660 и 600 мг) дозах оказалась незначительной. Совпадение расчетных и наблюдаемых минимальных и максимальных концентраций теофиллина (8,8 и 8,9 мкг/мл; 13,8 и 14,9 мкг/мл соответственно) было практически полным. Для других форм теопэка разница в расчетных и наблюдаемых значениях была большей. Для теопэка по 0,2 г при большем интервале между приемами (15,3 ч по сравнению с 12 ч) необходимая суточная доза оказалась больше (530 мг против 400 мг), как и получаемое из этих исходных параметров значение минимальной и максимальной концентраций (8,2 и 10,7 мкг/мл; 7,1 и 8,4 мкг/мл). Разница составила 13 и 21% соответственно.

На 2—3-й день курсового лечения теопэком отмечалось исчезновение одышки, уменьшение или исчезновение хрипов в легких. Спустя 3 часа после приема теопэка у 15 (60%) из 25 обследованных больных наблюдалось улучшение бронхиальной проходимости, что проявлялось изменением показателей кривой поток-объем, превышающим их воспроизводимость. 14 из 15 детей с достигнутым улучшением бронхиальной проходимости после однократного приема теопэка находились в приступном и послеприступном периодах бронхиальной астмы.

К 4-му дню терапии теопэком обнаружилось значимое увеличение средних значений показателей кривой поток-объем по сравнению с исходными данными (табл.3). Улучшение бронхиальной проходимости к 10-му дню лечения препаратом по данным инди-

Динамика показателей флоуметрии (% к должным величинам) у детей с бронхиальной астмой при лечении теопэком

Показатели	Период исследования			
	До лечения (n = 25)	4-й день лечения (n = 25)	10-й день лечения (n = 25)	После лечения (n = 20)
ФЖЕЛ	94,0 ± 5,30	105,2 ± 3,4	105,3 ± 3,6	104,6 ± 4,0
ОФВ ₁	65,7 ± 4,7	82,0 ± 3,8*	86,0 ± 4,2*	88,0 ± 5,2*
ИТ	74,7 ± 2,7	80,1 ± 2,3	81,7 ± 1,9*	83,2 ± 2,3
ПСВ	56,0 ± 4,3	74,0 ± 3,9*	78,0 ± 3,4**	79,1 ± 4,4*
МОС ₂₅	48,0 ± 5,1	65,0 ± 4,5*	69,1 ± 4,5*	72,6 ± 5,5*
МОС ₅₀	41,0 ± 4,8	50,2 ± 4,9	61,0 ± 5,2*	65,0 ± 6,4**
МОС ₇₅	37,2 ± 4,4	50,3 ± 5,1	58,1 ± 5,4*	62,0 ± 6,6*
СТВ	227,5 ± 12,6	193,0 ± 12,7	177,1 ± 8,5*	170,0 ± 10,6*
Твд	156,2 ± 18,6	175,0 ± 16,0	158,0 ± 10,8*	118,5 ± 12,3

Примечание: звездочка — показатели, достоверно ($p < 0,01$) отличающиеся от показателей флоуметрии до лечения; две звездочки — показатели флоуметрии, достоверно ($p < 0,001$) отличающиеся от показателей ее до лечения.

видуального анализа кривой поток-объем имело место у 80% больных. По клиническим данным к 10-му дню курсового лечения теопэком у 54 (80,6%) детей с бронхиальной астмой отмечен хороший терапевтический эффект, выразившийся в урежении приступов удушья и более легком их течении, уменьшении потребности в других бронхоспазмолитиках. Удовлетворительный результат лечения в виде более легкого течения приступов бронхиальной астмы имел место у 19,4% больных. Достигнутый у детей с бронхиальной астмой клинический эффект сохранялся на протяжении последующего периода лечения этим препаратом.

Выявилась прямая зависимость между выраженностью бронходилатирующего эффекта после первого приема теопэка и эффективностью курсового лечения теопэком после его завершения. Так, у 14 (70%) из 20 детей с хорошим бронходилатирующим эффектом, достигнутым при курсовом лечении теопэком, уже после первого приема препарата отмечалось изменение показателей флоуметрии, свидетельствующее об улучшении бронхиальной проходимости, тогда как у 4 из 5 детей, не имевших положительных сдвигов функциональных данных после завершения лечения теопэком, не было должного бронходилатирующего эффекта на прием препарата в первый день лечения.

Переносимость теопэка была хорошей. Побочные явления в виде тошноты, слабо выраженных болей в эпигастрии отмечены у 4 (5,9%) леченых больных, они носили кратковременный характер и проходили самостоятельно.

Выводы

1. Применение теопэка при бронхиальной астме у детей позволяет добиться хороших и удовлетворительных результатов лечения соответственно в 80,6 и 19,4% случаев. Благоприятное влияние его на течение болезни сопровождается улучшением бронхиальной проходимости.

2. При двукратном применении теопэка равновесная концентрация теофиллина достигается на 4-е сутки, минимальные и максимальные концентрации теофиллина в терапевтическом диапазоне выявляются на 10-й день.

3. Теопэк рекомендуется назначать детям, больным бронхиальной астмой, в дозе от 15 до 19 мг/кг массы тела в сутки в два приема с интервалом между ними в 10—12 часов. При неуточненной переносимости теопэка лечение следует начинать в половинной суточной дозе.

4. Лечение теопэком целесообразно проводить под контролем определения концентрации теофиллина в сыворотке крови в целях поддержания стационарной сывороточной концентрации его в терапевтическом диапазоне; исследование бронхиальной проходимости через 3 часа после приема теопэка может использоваться в качестве прогностического критерия эффективности лечения теопэком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барвиченко Л.И. // Пульмонология.— 1992.— N4, приложение.— С.711.
2. Дидковский Н.А., Белоусов Ю.Б., Абазова Ф.И. и др. // Тер. арх.— 1991.— N8.— С.10—14.
3. Чучалин А.Г. // Там же.— С.4—6.

Поступила 09.04.93.