

А. Г. Чучалин, В. А. Кеменова, С. А. Булгаков, С. М. Мидани

**НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ
БРОНХОДИЛАТАТОР КОМБИПЭК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета РГМУ

THE NEW ANTI-ASTHMATIC COMBINED LONG-ACTING DRUG — COMBIPEC

A. G. Chuchalin, V. A. Kementova, S. A. Bulgakov, S. M. Mydani

Summary

The clinical effectivity of the new long-acting bronchodilator consisting of theophylline and sulbutamol in the form of a tablet with a special polymer carrier was investigated. Therapeutic effects of combipec were evaluated by clinical and instrumental methods before and on the 2nd, 7th, 14th, 21st and 28th day of treatment. The results of lung function testing reliably increase in comparison with the results before treatment. Data indicate that combipec has a high clinical effect and minimizes the use of other drugs. Adverse reactions were minimal and were over by themselves without additional medicines.

Резюме

Изучена клиническая эффективность нового таблетированного бронхолитика пролонгированного типа действия, состоящего из теофиллина и сальбутамола. В качестве носителя использован специальный полимер. Терапевтическая эффективность комбипека изучена при помощи клинических и инструментальных методов исходно и на 2, 7, 14, 21 и 28 день лечения препаратом. По сравнению с исходом отмечена положительная динамика по данным исследования функции внешнего дыхания. Согласно полученным данным комбипек обладает высокой терапевтической активностью и позволяет снижать дозы других бронхолитиков. Побочные эффекты в ходе исследования были крайне редки и не требовали специальной коррекции.

В настоящее время имеется много способов, позволяющих облегчить состояние больных бронхиальной астмой, однако в целом проблема лечения астмы остается нерешенной.

Среди противоастматических средств главное место занимают бронхолитики. Основными бронхолитическими средствами являются β_2 -стимуляторы и ксантиновые производные теофиллина, которые были признаны эффективными средствами в лечении бронхиальной астмы еще в 1937 году. В последние годы появились признаки, по выражению J. Ahrens, «ренессанса теофиллина». Повышение интереса к клинической фармакологии метилксантинов обусловлено прогрессом теории, в частности открытием пуринергических рецепторов, успехами в изучении циклических нуклеотидов, созданием новых методов определения теофиллина и его метаболитов в биологических жидкостях, разработкой биофармации и созданием депонированных препаратов на базе теофиллина.

Теофиллин является основным бронходилататором. Этот препарат не применяется в аэрозоле из-за неприятного вкуса. В последние годы было

установлено, что эффективность теофиллина, очевидно, связана с концентрацией этого препарата в крови: чем больше концентрация, тем больше эффект. Однако было выявлено, что токсичность препарата повышается с повышением уровня в крови. В связи с этим было рекомендовано поддерживать уровень в крови между 10 и 20 мкг/мл, при этом теофиллин необходимо принимать через 6—8 ч в дозе 0,5 мг/кг массы тела в час. При такой дозе препарат является эффективным и свободным от побочных действий. Уровень препарата в крови должен быть определен до назначения дозы, он должен находиться в терапевтических пределах. Если предел ниже, то дозу повышают. Многие врачи назначают препараты теофиллина вместе с адренергической терапией.

Необходимо учитывать факторы, влияющие на метаболизм теофиллина и его уровень в крови, например, курение повышает темп деградации теофиллина, поэтому курящим требуется назначать большую дозу, чтобы поддерживать его эффективный уровень в крови, и уменьшить дозу, если больной прекратил курить. Другие лекарственные

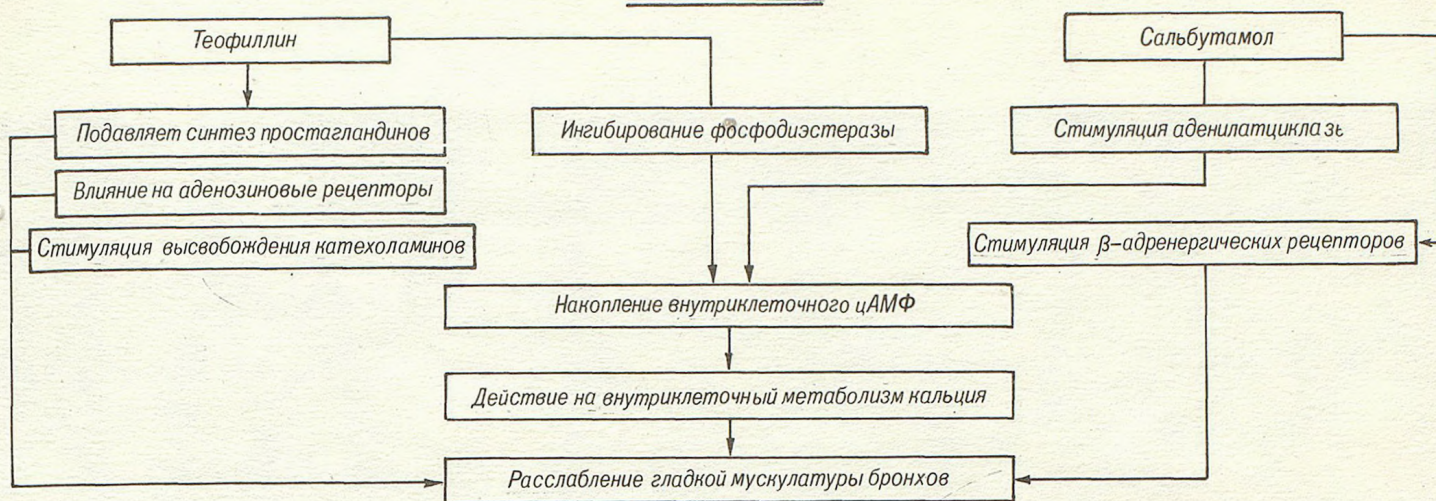


Рис. 1. Механизм действия комбинэка.

средства могут тормозить метаболизм теофиллина. На первом месте стоит эритромицин. Если его назначают при респираторной инфекции, то дозу теофиллина необходимо уменьшить. Ухудшение и улучшение функции печени сопровождаются снижением или повышением метаболизма, что требует назначения соответствующей дозы.

При внутривенном введении теофиллина побочные действия могут быть более серьезными, чем при пероральном приеме. Развиваются серьезные нарушения ЦНС, которые начинаются с возбуждения, нервозности и заканчиваются судорогами еще до появления желудочно-кишечного дискомфорта. Это требует контроля за уровнем теофиллина в крови.

В последние годы были созданы препараты теофиллина пролонгированного действия, позволяющие поддерживать стабильный уровень в крови при назначении их только 2 раза в сутки.

Преимущество этих препаратов в том, что исследование уровня теофиллина в крови можно проводить в любое время, тогда как при применении препаратов короткого действия пиковый эффект может быть определен только в течение 30—60 мин после приема препарата, а минимальный уровень — только перед приемом следующей дозы препарата.

Итак, основным преимуществом препаратов теофиллина пролонгированного действия является поддержание относительно стабильного уровня в крови. Вместе с тем существенными недостатками, кроме высокой цены, являются длительный период элиминации и, как следствие, развивающиеся и долго сохраняющиеся эффекты токсичности.

В настоящее время ведется интенсивный поиск различных групп бронходилатирующих средств комбинированного назначения. В этой связи перспективна комбинация симпатомиметиков с ксантиновыми производными. Последние имеют

иную метаболическую направленность, чем симпатомиметики, поэтому эти средства дополняют эффект друг друга. Наиболее выраженный бронходилатирующий эффект дают ингаляции β_2 -стимуляторов и внутривенное введение эуфиллина. Однако при назначении этих средств может потенцироваться и кардиотоксическое действие.

Когда эффект от симпатомиметиков недостаточен, применяют метилксантин, например теофиллин. Такая комбинация оказалась эффективна в лечении больных бронхиальной астмой.

Комбинация теофиллина и сальбутамола представляется целесообразной в связи с однонаправленностью эффекта в отношении бронхов, а именно, их бронхорасширяющего свойства. Как известно, сальбутамол способен повышать уровень цАМФ в клетках гладкой мускулатуры бронхов через изменения в ферментативной системе. Теофиллин обладает таким же свойством.

Механизм действия теофиллина в расслаблении гладкой мускулатуры окончательно не расшифрован. Теофиллин является ингибитором циклической нуклеотидной фосфодиэстеразы и поэтому аккумулирует цАМФ. Увеличение внутриклеточного содержания цАМФ может некоторым образом влиять на движение ионов кальция, вовлеченных в сокращение гладкой мускулатуры, что приводит к ее расслаблению.

Действие сальбутамола можно объяснить подобным образом, так как он повышает внутриклеточное содержание цАМФ путем стимуляции аденилатциклазы. Теофиллин стимулирует высвобождение катехоламинов из надпочечников и ингибирует катехолметилтрансферазу. Эти эффекты, возможно, способствуют его бронходилатирующему действию. Высвобождение катехоламинов может быть опосредовано цАМФ, так как цАМФ сами вызывают такой эффект (рис. 1).

В клинической практике нередко используют

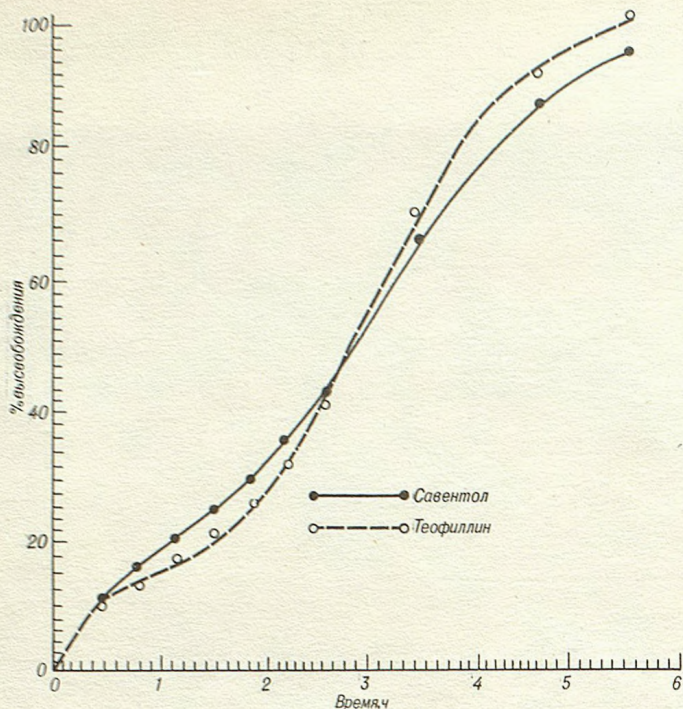


Рис. 2. Высвобождение савентола и теофиллина из таблеток комбипэка.

синергическое действие этих лекарств в лечении больных бронхиальной астмой, когда отдельно взятый препарат из этих средств не дает эффекта либо он недостаточен в терапевтическом аспекте.

Действие теофиллина на легкие не ограничивается его действием на мускулатуру воздушных путей. Он также может облегчить легочную гипертензию, стимулирует мукоцилиарный клиренс, подавляет высвобождение медиаторов из тучных клеток, отеки. А клинически более важным эффектом является то, что, по-видимому, он улучшает функцию дыхательной мускулатуры, в значительной мере — диафрагмы. Снижение упругости легочных сосудов, возможно, является следствием непрямого эффекта теофиллина и, вторично, дилатации воздушных путей, как указывалась выше.

Общая тенденция при разработке бронхолитических препаратов — это пролонгация терапевтического эффекта с поддержанием стабильной концентрации лекарства в крови больного. Сальбутамол и теофиллин пролонгированного действия оказались эффективными в уменьшении дневного колебания скорости потока — объема (peak flow), то есть в уменьшении утреннего уклона «morning dip» и вечернего ухудшения. Это качество способствует снижению, а нередко и устранению побочных эффектов, в том числе и аритмогенного.

В настоящее время это свойство препаратов используется в фармакологической практике при создании комбинированного лекарства. Известным лекарственным средством такого типа является разработанный шведской фирмой «Аст-

ра» эдур. Недавно появился на мировом рынке препарат индийской фирмы «Сипла» — теоасталин.

Группой ученых-химиков в содружестве с клиницистами-пульмонологами, возглавляемыми академиком АМН А. Г. Чучалиным, был создан отечественный комбинированный препарат пролонгированного действия — комбипэк, содержащий теофиллин и сальбутамол. Пролонгированный эффект препарата обеспечивается вспомогательным веществом — композиционным полимерным носителем.

Комбипэк представляет собой матричную таблетку пролонгированного действия, содержащую теофиллин, савентол — отечественный сальбутамол и композиционный полимерный носитель (КПН-1). При попадании в желудок теофиллин и савентол медленно диффундируют из набухающей матрицы, нерастворимой в кислой среде желудка. В нейтральной и слабощелочной среде кишечника на процесс диффузии препарата накладывается процесс медленного растворения полимерной матрицы, высвобождающей оба лекарственных препарата по механизму эрозии. Существенно, что такой механизм обеспечивает симбатное высвобождение препаратов, то есть примерно с одинаковыми относительными скоростями. На рис. 2 приведены кривые растворения препарата комбипэка. Существенно, что использование в терапии двух разных лекарственных форм пролонгированного действия, в отличие от комбипэка, имеет разные профили высвобождения, характерные для индивидуальных лекарственных форм.

Фармакологические свойства комбипэка, обусловленные содержанием в нем теофиллина, проявляются в расслаблении мускулатуры бронхов, стимуляции центральной нервной системы и мочегонном действии. Сальбутамол, входящий в состав комбипэка, являясь β_2 -адреностимулятором, дает бронхорасширяющий эффект.

Из литературных данных известно, что терапевтическая концентрация теофиллина в крови составляет 10—20 мкг/мл. Сальбутамол применяют в дозе 8—10 мг. В. Billing et al. считают, что концентрация теофиллина 7,5 мкг/мл в комбинации с β_2 -агонистами эффективна в той же мере, как и терапевтическая концентрация теофиллина до 15 мкг/мл.

Серьезным прогрессом в терапии респираторных заболеваний, особенно «ночной астмы», явилось появление во врачебной практике комбинированных лекарственных форм пролонгированного действия типа комбипэка. Двукратный прием таких препаратов позволяет получить длительный терапевтический эффект. Бронхиальное действие комбипэка развивается постепенно через 3—6 ч после его приема. Активные начала высвобождаются из полимерной матрицы дозированно, за счет чего обеспечиваются их постоянные концентрации в крови в течение 10—12 ч. Стойкий

клинический эффект достигается через несколько дней лечения. Препарат рекомендуется назначать в качестве бронхолитического средства при бронхиальной астме различного генеза и всех других формах бронхиальной обструкции: хроническом обструктивном бронхите, обструктивной эмфиземе легких и др. Препарат назначают больным в состоянии средней тяжести заболевания или в стадии стихающего обострения, когда пациент переводится с внутривенного введения бронхолитиков и/или гормональных препаратов на таблетированные формы лекарственных средств. Длительность курса лечения комбипэком определяется состоянием больного и достижением ремиссии. В среднем курс терапии длится 1—2 мес. После достижения ремиссии можно отменить препарат и рекомендовать больному возобновление приема при возникновении очередного обострения бронхиальной астмы или при возможной угрозе обострения заболевания, например весной при атопической бронхиальной астме или осенью при инфекционно-зависимой бронхиальной астме.

Комбипэк противопоказан при индивидуальной непереносимости к компонентам препарата (теофиллин, сальбутамол), гиперфункции щитовидной железы, идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, экстрасистолии.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным с склонностью к тахикардии, стенокардии, эпилептическим припадкам, при обострении хронического гастрита и колита.

Таблетку комбипэка нельзя измельчать (разжевывать) и растворять в воде. Препарат принимать после еды, запивая водой, по 1 табл. 2 раза в сутки с интервалом 12 ч.

Оптимальные дозы подбирают индивидуально с учетом клинической картины, сопутствующих заболеваний, одновременного приема другой медикаментозной терапии, переносимости препарата и терапевтического эффекта. Подбирать индивидуальную дозу желательно осуществляя фармакокинетический контроль с определением уровня теофиллина в крови в 9, 12, 14 и 17 ч, причем взятие крови в 9 ч должно проводиться до приема утренней дозы препарата. Ориентировочная терапевтическая концентрация теофиллина в плазме крови составляет 10—25 мкг/мл. Продолжительность лечения может достигать до 2—3 мес. Комбипэк можно назначать в комплексе с общепринятыми способами лечения бронхиальной астмы. Однако следует учитывать, что одновременный прием комбипэка с барбитуратами и противосудорожными средствами ускоряет элиминацию теофиллина, что приводит к снижению его концентрации в крови. Одновременный прием метилксантинов, эфедрина, фуросемида, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, аллопуринола, линкомицина, антибиотиков-макролидов (эритромицин, олеандомицин, олететрин) может повышать концентрацию в крови теофиллина, способствуя

при этом возникновению или усилению побочных эффектов комбипэка.

Побочные эффекты комбипэка обусловлены действием теофиллина и сальбутамола. При индивидуальной непереносимости и передозировке препарата могут возникнуть головная боль, тахикардия, состояние беспокойства, нарушение сна, анорексия, тошнота, рвота и желудочно-кишечный рефлюкс. В этом случае следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Основанием для прекращения лечения является индивидуальная непереносимость препарата и выраженность побочных реакций.

Целями настоящего исследования были: изучение клинической эффективности нового комбинированного пролонгированного бронхолитика комбипэка в лечении больных с бронхиальной астмой, изучение влияния препарата на функцию внешнего дыхания и сердечно-сосудистую систему, выявление возможных побочных эффектов при курсовой длительной терапии комбипэком, исследование концентрации теофиллина в плазме крови при курсовом применении препарата, определение возможности сочетания комбипэка с другими бронхолитиками.

Комбипэком лечили 41 больного (27 женщин и 14 мужчин) с различными формами бронхиальной астмы: инфекционно-аллергической, атопической и аспириновой. Все пациенты, в том числе 7 гормонозависимых больных, находились в стадии стихающего обострения болезни. Возраст больных был 17—77 лет. Длительность лечения составила от 2 до 18 мес. В период лечения пациенты не принимали других производных теофиллина, а также β_2 -агонистов и влияющих на его метаболизм препаратов. Бронхиальную проходимость оценивали по изменению скоростных показателей вдоха и выдоха и бронхиального сопротивления методами спирометрии и плетизмографии. Исходно и на 2, 7, 14, 21, 28-й день приема препарата исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) с последующим контролем 1 раз в месяц в случаях длительного приема комбипэка. Состояние сердечно-сосудистой системы исследовали методом электрокардиографии. Учитывались результаты клинических анализов крови, мочи, мокроты, биохимических исследований крови с определением печеночных тестов. Комбипэк назначали по 1 табл. 2 раза в сутки.

В индивидуальной карте больного отмечали субъективные ощущения, объективные данные, показатели функции внешнего дыхания и побочные эффекты препарата.

Выраженность симптомов заболевания и тяжесть состояния больного в момент обследования оценивали по 3-балльной шкале, а эффективность лечения оценивали по 6-балльной системе:

0 — эффект отсутствует.

1 — незначительный эффект; частота и тяжесть приступов удушья уменьшились незначи-

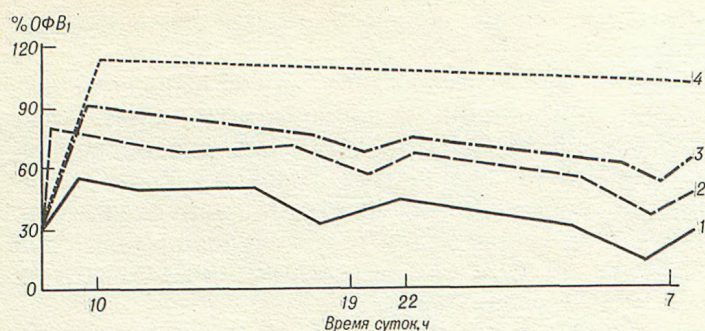


Рис. 3. Динамика скоростных показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой на фоне приема различных бронхолитиков:

1 — до приема бронхолитиков, 2 — после приема сальбутамола, 3 — после приема теопэка, 4 — после приема комбипэка.

тельно, ОФВ₁ повысился до 15 %, а дозы бронхолитиков и/или гормональных препаратов снизились незначительно.

- 2 — удовлетворительный эффект; приступы удушья уменьшились умеренно, ОФВ₁ повысился на 15—20 %, а дозы бронхолитиков и/или гормональных препаратов существенно уменьшились.
- 3 — хороший эффект; частота и тяжесть приступов удушья значительно уменьшились, отмечается редкое применение других бронхолитиков и отмена гормональных препаратов, ОФВ₁ увеличился на 20—30 %.
- 4 — отличный эффект; достигается ремиссия на фоне монотерапии комбипэком, ОФВ₁ повышается на 30 % и более.
- 1 — ухудшение состояния.

Улучшение клинического состояния подтверждалось и данными исследования ФВД: отмечены достоверное снижение бронхиального сопротивления и прирост скоростных показателей выдоха.

При оценке полученных результатов отличный эффект был у 20 больных, хороший — у 18, удовлетворительный — у 2, незначительный — у 1 пациента. Ухудшения состояния не наблюдали. 28 больным смогли отменить другие медикаментозные средства, ограничившись назначением комбипэка, у остальных достигли сокращения приема других бронхолитиков до минимума. Одному из семи гормонозависимых больных отменили полностью стероиды, у остальных сократили прием гормонов до минимума в пределах 2—1/2 таблетки.

Улучшение клинического состояния подтверждалось повышением физической активности пациентов и их возвращением к работе.

Многие исследователи принимают улучшение показателей ФВД на 10—15 % как адекватный критерий эффективности комбинированных препаратов (теофиллин + β_2 -агонисты). В исследованиях В. Billing et al. предел эффективности был 25 %. Однако по мнению других авторов для достижения хорошего терапевтического эффекта необходимо

повышение показателей ФВД до 30 %. В наших исследованиях этот предел достиг в некоторых случаях более 50 %.

По сравнению с другими бронходилататорами, особенно с ингаляционными препаратами, комбипэк оказался более эффективным в расширении мелких бронхов. Это отражалось в значительном повышении показателей потока-объема выдоха П₂₅.

В наших исследованиях проводилось сравнение действия комбипэка с действием других бронхолитиков, производных теофиллина и сальбутамола, отдельно и в комбинации с той же дозой комбипэка. Более эффективным в улучшении бронхиальной проходимости оказался комбипэк, особенно по мелким бронхам, он длительное время контролировал бронхиальную проходимость, что отражалось в уменьшении дневного колебания скорости потока-объема (peak flow), то есть он предотвращал утренний уклон «morning dip» и вечернее ухудшение (рис. 3).

Привыкания к комбипэку не отмечено, его отменяли в любое время.

Побочные реакции при длительном приеме препарата были минимальными. Тахикардия отмечалась у 17 больных, а тремор рук — у 4. В единичных случаях больных беспокоили тошнота, изжога, головная боль или нарушение сна. Эти побочные действия возникали в первые дни приема препарата и не требовали назначения дополнительных медикаментозных средств для их устранения, а через 4—7 дней после начала приема комбипэка проходили самостоятельно.

Таким образом, проведенные клинические испытания комбипэка выявили высокую клиническую эффективность нового лекарства в дозе 1 табл. 2 раза в сутки, при этом препарат способен поддерживать терапевтические концентрации теофиллина и сальбутамола в плазме крови больного в течение суток и длительно контролировать бронхиальную проходимость. Важным свойством комбипэка является и его способность уменьшать потребность в медикаментозных средствах других групп, используемых для лечения бронхиальной астмы.

Разработка нового оригинального препарата и его внедрение в клиническую практику, несомненно, расширит возможности в лечении obstructивных заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Даниляк И. Г., Барвиченко Л. И., Кеменова В. А., Кукес В. Г., Лебедин Ю. С. Теофиллины пролонгированного действия в терапии бронхиальной астмы // Тер. арх. — 1989. — № 8. — С. 30—37.
2. Advances in Terbutaline Pharmacokinetics / Eds L. Nyberg, C. Wood. — Copenhagen: Munksgaard, 1984.
3. Anti-Asthma Xanthines and Adenosine / Ed. K.-E. Andersson. — Amsterdam: Excerpta med., 1985.