

**«ЮНИКОНТИН» – ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО  
С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ**

*КУЗНЕЦОВА Л.В., ЮРКИНА А.В.*

Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика, Киев

Бронхиальная астма (БА) - это хроническое заболевание дыхательных путей, которое характеризуется вариабельной бронхообструкцией и гиперреактивностью бронхов, обуславливающее приступы удушья и возникающее вследствие их врожденной или приобретенной гиперреактивности на аллергены или специфические факторы. Бронхиальная астма - гетерогенное заболевание и рассматривается как комплекс синдромов со многими клиническими фенотипами, основными характеристиками которых является гиперреактивность, обструкция и воспаление дыхательных путей (1, 3, 6). Задачу определения критериев тяжелой астмы решали разные исследовательские группы. Европейское общество изучения механизмов тяжелой астмы ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of severe Asthma) определяет тяжелую астму как наличие одного или более обострений БА за предшествующий год, несмотря на терапию системными кортикостероидами (СКС) или высокими дозами ИКС. Исследовательская группа TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens) считает, что астма протекает в тяжелой форме, если пациент часто обращался за медицинской помощью и принимал много медикаментов за последний

год. В рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с астмой, утвержденной в 2002 году (Global Initiative for Asthma, GINA-2002), тяжесть БА определялась исходя из выраженности симптомов, ограничения проходимости дыхательных путей и вариабельности результатов функции легких с выделением четырех степеней тяжести заболевания: интермиттирующей, легкого персистирующего течения, персистирующего течения средней тяжести и тяжелого персистирующего течения.

Однако тяжесть БА подразумевает не только особенности самого заболевания, но и ответ пациента на лечение. Так, астма может начинаться с тяжелых симптомов и выраженной бронхиальной обструкции, но стать полностью контролируемой при терапии низкими дозами ИКС. К тому же тяжесть астмы не является статической величиной, она меняется с течением времени и под влиянием терапии. Поэтому в документе GINA-2006 и его последующих пересмотрах 2007-2009 гг. была рекомендована классификация, основанная на оценке степени контроля астмы: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая астма. (1, 4, 5).

Бронхиальная астма имеет следующие степени тяжести патологического процесса (см. таблицу 1)

**Таблица 1**

**Классификация БА по степени тяжести**

Степень тяжести		Клиническая картина перед началом лечения
Интермиттирующая БА		Симптомы - реже 1 раза в неделю, ночные - 2 раза в месяц или реже, отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями, ПСВ больше 80% от нормативной, колебание ПСВ (пиковая скорость выдоха) в пределах 20%.
Персистирующая БА	Легкая	Симптомы 1 раз в неделю или чаще, но реже 1 раз в день, ночные симптомы астмы возникают чаще 2 раза в месяц. Обострения заболевания могут нарушать активность и сон. ПСВ больше 80% от нормативной, колебание ПСВ в пределах 20-30 %.
	Средней тяжести	Ежедневные симптомы, обострения, нарушают активность и сон. Ночные симптомы астмы возникают чаще 1 раза в неделю. Потребность в ежедневном приеме в2-агонистов короткого действия. ПСВ от 60 до 80% от нормативного, колебание свыше 30%.
	Тяжелая	Постоянные симптомы, частые обострения, частые ночные симптомы. Физическая активность ограничена проявлениями БА. ПСВ меньше за 60% от нормативного, колебание сверх 30%.

Степень тяжести БА, как видно из таблицы 1, определяется по количеству ночных симптомов за неделю, дневных симптомов в день и неделе, кратность применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, степени нарушения физической активности и сна, значений и колебаний ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду) или ПСВ (пиковая скорость выдоха). Необходимо отметить, что определение степени тяжести БА по этим показателям является возможным только при назначении лечения. Если больной получает противоастматическую терапию, то ее объем также должен учитываться. В последующем уже достаточно динамического надзора за больным с помощью клинико-anamnestических данных, функциональных тестов (ОФВ1, ПШВ, пробы Тиффно).

Аллергические механизмы БА занимают ведущее место почти у 80% больных БА у детей и у 40-50% больных БА у взрослых, в связи с этим принят термин: «Аллергическая бронхиальная астма» (АБА).

БА характеризуется хроническим воспалительным процессом преимущественно нижних дыхательных путей, которое обусловлено соединительным действием экзогенных аллергенов и эндогенных факторов (атопия, склонность к гиперреактивности бронхов), опосредствовано преимущественно тучными клетками и эозинофилами, что сопровождается кашлем, бронхоспазмом (обратным на начальных этапах) и гиперсекрецией (2, 3, 7, 8).

Переключение иммунного ответа Th1 на Th2, что способствует продукции и секреции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, вызывает свойственное для БА воспаление слизистой оболочки мелких бронхов, их спазм, гиперсекрецию. Вследствие этого нарушается активность мерцающего эпителия, ухудшается дренажная функция, повышается чувствительность бронхов к раздражителям, наступает их закупорка. К этому следует прибавить, что резидентные клетки бронхов могут выделять группу цитокинов, которая способствует хронизации воспалительного процесса. Эпителий бронхов является источником ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18. Эндотелий секретирует ИЛ-8, ИЛ-5, а фибробласты - факторы роста тучных, стволовых клеток, ИЛ-8. Это поддерживает воспаление (3, 5, 7).

Важную роль играют также лейкотриены и простагландины, повышенный уровень которых возникает при усилении активности фосфолипазы-2, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты. Из нее под воздействием липооксигеназы высвобождаются лейкотриены (комплекс ЛТС-4 и ЛТД-4 - это МРС-А), что вызывает усиление секретирования слизи и бронхоспазм.

Среди сугубо иммунных механизмов, которые содействуют развитию БА, следует назвать

наследственную склонность к гиперпродукции IgE, ослабление местных защитных механизмов бронхов, ослабление супрессорного звена, длительное действие антигенов.

В то же время успехи медицинской науки привели к появлению новых взглядов и подходов к проблеме, которые позволяют более эффективно лечить заболевание и добиваться контроля над заболеванием.

Несмотря на то, что в последние годы появились новые эффективные препараты, позволяющие контролировать бронхиальную астму, почти половина пациентов не достигают контроля БА, что приводит к усилению симптомов заболевания и ограничению повседневной активности:

- 80% пациентов считают, что астма ограничивает их жизнь, даже не зная, что это заболевание можно контролировать и иметь хорошее качество жизни;
- 90% пациентов с бронхиальной астмой воспринимают симптомы заболевания как обязательную, неотъемлемую часть своей жизни.

К сожалению, применение противоастматических препаратов (бронхолитиков) короткого действия, оказывающих кратковременный эффект и не способствующих контролю над заболеванием, составляет в Украине львиную долю в терапии больных с бронхиальной астмой, что совершенно не соответствует принятым во всем мире международным критериям и консенсусам, принятым по бронхиальной астме.

В последние годы врачи снова возвращаются к идее клинических фенотипов в подходах к патогенезу БА:

- клиническому фенотипу тяжелой БА уделяется большое внимание, поскольку 80% общих затрат на лечение астмы приходится на 20% пациентов, страдающих более тяжелой ее формой. На сегодняшний день в клинических фенотипах БА выделяют виды воспаления дыхательных путей. Относительно новым является выделение воспалительных фенотипов астмы:
  - Эозинофильный, являющийся классическим, при котором в мокроте определяется более 1 - 2,75% эозинофилов в мокроте.
  - Нейтрофильный, когда нейтрофилов в мокроте больше 51-65%.
  - Раусі-гранулоцитарный, при котором отмечается низкое содержание эозинофилов и нейтрофилов (< 1-2,75% эозинофилов и < 51-65% нейтрофилов) в мокроте. Этому варианту воспаления присущи персистирующий паттерн (до 5 лет) и стабильный паттерн даже в период обострения.

Основные подходы к лечению воспаления:

- При эозинофильном воспалении основными являются ингаляционные кортикостероиды в сочетании с пролонгированными бета2-агонистами.
- При нейтрофильном воспалении одним из новых направлений является возможность использования макролидов, которая активно изучается в настоящее время.
- При системном воспалении рекомендовано применение ксантинов.

Одним из основных патогенетических механизмов БА является гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП), которая проявляется одышкой и хрипами. Для лечения ГРДП сегодня используются бета2-агонисты, холинолитик ингаляционные кортикостероиды и теофиллины. Перспективными методами лечения ГРДП являются бронхиальная термопластика и антагонисты фактора некроза опухоли.

Результатом большого количества проведенных исследований, стали значительные изменения, подходов к лечению бронхиальной астмы, которые были отражены в рекомендациях GINA2006 – 2009 года. Согласно этим рекомендациям, лечение бронхиальной астмы начинается с оценки ее контроля и направлено на достижение КОНТРОЛЯ над ее течением. Объём терапии регулярно пересматривается в зависимости от достигнутого контроля.

Теофиллин (1,3-диметилксантин) – природное соединение, алкалоид. Механизм его действия обусловлен преимущественно блокированием аденозиновых рецепторов, угнетением фосфодиэстеразы, повышением содержания внутриклеточного цАМФ, снижением внутриклеточной концентрации ионов кальция. Вследствие этого расслабляются гладкие мышцы бронхов, ЖКТ, желчных путей, матки, коронарных, мозговых и легочных сосудов, расширяются коронарные артерии, уменьшается периферическое сосудистое сопротивление. Препарат повышает тонус дыхательных мышц (межреберных мышц и диафрагмы), снижает сопротивление легочных сосудов и улучшает оксигенацию крови, активизирует дыхательный центр продолговатого мозга, повышает его чувствительность к углекислому газу, улучшает альвеолярную вентиляцию, что приводит к уменьшению тяжести и снижению частоты эпизодов апноэ. Теофиллин устраняет ангиоспазм, увеличивает коллатеральный кровоток и насыщение крови кислородом, уменьшает перифокальный и общий отек мозга, снижает ликворное и, соответственно, внутричерепное давление. Улучшает реологические свойства крови, уменьшает тромбообразование, тормозит агрегацию тромбоцитов (угнетая фактор активации тромбоцитов и про-

стагландин F2-a), нормализует микроциркуляцию. Оказывает противоаллергический эффект, подавляя дегрануляцию тучных клеток и снижая уровень медиаторов аллергии (серотонина, гистамина, лейкотриенов). Усиливает почечный кровоток, оказывает диуретическое действие, обусловленное понижением канальцевой реабсорбции, увеличивает выведение воды, ионов хлора, натрия и др. Эффект препарата полностью развивается через 3-4 дня от начала лечения.

При приеме внутрь теофиллин полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет около 90%. При приеме теофиллина в виде таблеток пролонгированного действия максимальная концентрация достигается через 6 ч. Связывание с белками плазмы крови составляет у здоровых взрослых – около 60%, у больных с циррозом печени – 35%. Проникает через гистогематические барьеры, распределяясь в тканях. Около 90% теофиллина метаболизируется в печени при участии нескольких изоферментов цитохрома P450 до неактивных метаболитов – 1,3-диметилмочевой кислоты, 1-метилмочевой кислоты и 3-метилксантина. Экскретируется в основном почками в виде метаболитов; в неизменном виде выводится у взрослых до 13%, у детей – до 50% препарата. Частично выделяется с грудным молоком. Период полувыведения теофиллина зависит от возраста и наличия сопутствующих заболеваний и составляет у взрослых пациентов с БА – 6-12 ч, у детей старше 6 мес – 3-4 ч, у курящих лиц – 4-5 ч, у лиц пожилого возраста и при сердечной недостаточности, нарушении функции печени), отеке легких, ХОБЛ и бронхите – более 24 ч, что требует соответствующей коррекции интервала между приемами препарата. Терапевтическая концентрация теофиллина в крови для достижения бронхолитического эффекта – 10-20 мкг/мл, для стимулирующего действия на дыхательный центр – 5-10 мкг/мл. Токсическая концентрация – выше 20 мкг/мл.

Теофиллин показан при БА, включая астматический статус, хронический обструктивный бронхит и заболевания легких с явлениями бронхообструкции, легочную гипертензию и синдром ночных апноэ. Расчет дозы и применение традиционного теофиллина довольно сложно контролировать (см. табл. 2)

Способ применения теофиллина и дозы

Титрация доз	Дети менее 45 кг (12 – 15 лет)	Дети более чем 45 кг и взрослые (16 – 60 лет)
Стартовая доза	12-14 мг / кг / сутки до макс. 300 мг/сутки, один раз на день	300-400 мг / сутки с однократным применением
Через 3 дня, при хорошей переносимости, увеличить дозу	16 мг/кг/сутки до макс. 300 мг / сутки, один раз на день	16 мг/кг/сутки до макс. 300 мг /сутки, один раз на день
Еще через 3 дня увеличить дозу	20 мг/кг/сутки до макс. 600 мг/сутки, один раз на день	Дозы теофиллина более 600 мг должны титрироваться в зависимости от уровня активного вещества в плазме в крови.

На сегодняшний день эффективным является применение таблетированного препарата пролонгированного действия «Юниконтин» 400/600 мг (теофиллин, произведенный по запатентованной швейцарской технологии «Континус»), который принимается 1 раз в день во время еды или натощак. Технология «Континус» (CONTINUS – controlled release system) позволяет достичь наиболее точного механизма высвобождения действующего вещества, переносимости и комплаенса. Препарат «Юниконтин» обеспечивает необходимый терапевтический уровень концентрации теофиллина в крови когда стеноз бронхов достигает своего пика вне зависимости от времени суток. Способ приема «Юниконтин» не меняется на протяжении всего курса лечения. Данные особенности препарата «Юниконтин» значительно повышают качество жизни пациента и усиливают контроль над астмой, по сравнению с применением обычного теофиллина (см. табл. 2).

«Юниконтин» 400/600 мг – это таблетки пролонгированного действия безводного теофиллина, произведенного по технологии «Континус» обеспечивают непрерывный контроль над астмой в течение 24 часов.

Прием таблеток препарата «Юниконтин» 400/600 мг однократно в сутки, в вечернее время, рассматривается как более предпочтительный режим терапии по сравнению с обычным режимом приема два раза в день препаратов теофиллина с замедленным механизмом высвобождения активного компонента, для более эффективного снижения утреннего стеноза бронхов и ассоциированных с ним симптомов (6, 7).

При концентрации теофиллина в плазме крови на уровне 5 – 10 мг/л индуцируется активность гистондеацетилазы, что ведет к подавлению экспрессии генов провоспалительного процесса. Данный эффект отсутствует при повышении концентрации теофиллина свыше 10 мг/л. Противовоспалительный эффект у «Юни-

контин», в отличие от других препаратов теофиллина, наблюдается благодаря технологии «Континус», которая обеспечивает стабильную терапевтическую концентрацию теофиллина в плазме крови не превышающую 10 мг/л.

Так, в 2002 году Terao I. доказал что низкие дозы препарата «Юнифил» (американское брендовое название препарата «Юниконтин») имеют как противовоспалительный, так и антигиперчувствительный эффекты у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести (8).

Известно, что когда препарат «Юнифил» («Юниконтин») применяли в низких дозировках ежедневно в течение недели, то средний уровень концентрации теофиллина в плазме крови составлял 7,9 мг/л. При достижении данной концентрации теофиллина у пациентов наблюдалось выраженное снижение общего количества эозинофилов в мокроте, а также уменьшение количества активированных эозинофилов (EG2+) и снижение содержания эозинофильного катионного белка.

«Юниконтин» 400/600 мг также имеет выраженный бронходилатирующий эффект и мощное противовоспалительное действие.

«Юниконтин» в низких дозах: высокоэффективный препарат противовоспалительного действия для пациентов с астмой, вызванной хроническим воспалением, в низких дозах оказывает ингибирующее действие на воспалительные процессы в дыхательных путях, одновременно обеспечивая существенное улучшение симптомов и показателей легочной функции.

«Юниконтин» 400/600 мг существенно улучшает функциональные показатели легких и параметры газообмена, улучшает качество сна и повышает переносимость физической нагрузки у пациентов с тяжелой формой ХОЗЛ (9).

Канадские ученые показали, что при комплексном лечении бронхиальной астмы добавление препарата «Юниконтин» к салбутамолу значительно улучшает показатели легоч-

ной функции и снижает бронхообструктивный синдром БА у пациентов, получавших высокие дозы ингаляционных кортикостероидов и бета-агонистов (10).

В 1995 году Fiddes R.A. и другие провели исследование по применению пролонгированного теофиллина у пациентов с БА, параллельно снижая общую суточную дозу ингаляционных  $\beta$ -2-агонистов. Было доказано, что на 3-ю и 4-ю недели лечения у пациентов достоверно были снижены приступы удушья и улучшилась вентиляционная способность легких по сравнению с плацебо (11).

В 1999 году Schulz R.M. и Yates W.N. провели рандомизированное исследование при лечении больных бронхиальной астмой разной степени тяжести патологического процесса. Было показано, что применение пролонгированного теофиллина «Юниконтин» на фоне лечения ингаляционными кортикостероидами было более эффективно, чем у больных без применения пролонгированного теофиллина. Анализ клинической эффективности проводился по полученным данным, взятых из историй болезней пациентов (4, 5, 12).

Таким образом, препарат «Юниконтин» 400/600 мг это:

- противоастматический препарат с двойным механизмом действия (противовоспалительным и бронходилатирующим);
- возможность проведения эффективной терапии однократно в сутки;
- снижение общей суточной дозы ингаляционных  $\beta$ -2 агонистов;
- эффект синергии при использовании теофиллина в комбинации с ингаляционными кортикостероидами;
- уменьшение на 30% потребности в применении ингалятора, что дает уменьшение побочных эффектов;
- улучшение качества жизни пациента.

Таким образом, мы делаем выводы о том, что «Юниконтин» можно использовать в качестве основного препарата для осуществления лечения и непрерывного контроля над бронхиальной астмой и других заболеваний, которые сопровождаются бронхообструктивным синдромом. При этом качество жизни больных увеличивается на 80% и эффективность лечения – на 85%, благодаря уникальному двойному механизму действия «Юниконтин»: выраженный бронхорасширяющий эффект и мощное

противовоспалительное действие. Огромную роль в показателях качества жизни пациентов и непрерывного контроля над болезнью играет дозировка и способ приема препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаджан В.Д., Кузнецова Л.В.* Клінічна імунологія та алергологія. – Навчальний посібник медичних ВНЗ ІУ рівня акредитації та медичних факультетів університетів (за редакцією: член-кореспондента АМНУ, д.м.н., професора О.М.Біловола, д.м.н., професора П.Г.Кравчуна, д.м.н., професора В.Д.Бабаджана, д.м.н., професора Л.В.Кузнецової). – Харків «Гриф» – 2011 – 550 с.
2. *Кузнецова Л.В., Назаренко О.П.* Алгоритм відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). - Методичні рекомендації (85.11/213.11) – Київ – 2011. – 31 с.
3. *Кузнецова Л.В., Осипова Л.С.* Особливості діагностики та лікування кропив'янки в алергологічній практиці. – Монографія за редакцією професора Л.В.Кузнецової. – Київ – 2012 – 68 с.
4. *Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д.* Національний підручник //За загальною редакцією доктора медичних наук, професора Кузнецової Л.В., доктора медичних наук, професора Бабаджана В.Д., доктора медичних наук, професора Фролова В.М.– К.ООО. «Полиграф плюс» – Київ. – 2012 – 922 с.: ил.
5. *Яшина Л. А.* Медична газета «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ», тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія» – Лютий 2010 р. – стр.6-8. Издатель – ООО «Здоровье Украины».
6. *Cohen B.M.*, J Asthma. 1984; 21(5):305-9
7. *Goldenheim P.D.*, Chronobiol Int. 1987; 4(3):397-408
8. *Terao I.*, Alerugi. 2002 Apr; 51(4):364-70. Links
9. *Grossman J.*, Am J Med. 1998 Jul 29; 85(1B):11-3
10. *RN Rivington*, Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol 151, No. 2, Feb 1995, 325-332.
11. *Edwards T.B.*, Ann Allergy Asthma Immunol. 1995 Nov; 75(5):409-16.
12. *Markham A.*, Drugs. 1998 Dec; 56(6):1081-91.