

А.К. Жигунова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Применение метилксантинов при хронической обструктивной болезни легких

В статье представлены основные аспекты применения препаратов группы метилксантинов при лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Рассмотрены различия между исторически старшими и новыми метилксантинами, а также их клиническое значение. Представлены экспериментальные и клинические доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости доксофиллина как прогрессивного метилксантина с более качественным профилем безопасности.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, метилксантины, доксофиллин.

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно определению, данному в 2011 г. Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD), — заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, 2012).

Проблема ХОБЛ в последние десятилетия приобретает большую актуальность во всех странах мира. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2004 г. 64 млн человек страдают ХОБЛ различной степени тяжести (от умеренной до сильной); в 2005 г. около 3 млн человек умерли от ХОБЛ, что составило 7% всех случаев смерти в мире (Hortop R., 2005). Неуклонно прогрессирующее течение болезни, значительное число тяжелых осложнений позволяют ХОБЛ занимать 7-е место среди всех причин смертности. По прогнозам, в ближайшие 20 лет общее число случаев смерти от ХОБЛ увеличится, сделав ее третьей по значимости причиной смерти в мире, если не будут приняты срочные меры в отношении основополагающих факторов риска, в частности потребления табака и загрязнения воздуха (Rabe K.F. et al., 2007).

По данным на 2006 г. в среднем распространенность ХОБЛ среди населения Земли составляет 7,6% с преобладанием среди курильщиков табака, жителей крупных городов, лиц старшего возраста. Так, распространенность ХОБЛ среди взрослых лиц в возрасте  $\geq 40$  лет достигает 10% (Halbert R.J. et al., 2006).

Согласно определению, предложенному GOLD, в эпидемиологическом масштабе критерием подтверждения диагноза ХОБЛ может служить соответствующее снижение спирометрических показателей: отношение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 0,70$ , при этом в клинической практике можно говорить о ХОБЛ в том числе у пациентов, имеющих ОФВ<sub>1</sub>  $> 80\%$  от должного. Эти критерии учтены при проведении многонациональных исследований Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD), Latin-American Project for the Investigation of Pulmonary Obstruction (PLATINO). Однако значительная часть эпидемиологических исследований проведена до установления указанных критериев и/или обладает ненадлежащим качеством, а следовательно, пока трудно составить представление об истинном масштабе проблемы ХОБЛ (Halbert R.J. et al., 2006).

## Роль и место метилксантинов в терапии при ХОБЛ

Выявление и устранение факторов риска является важным шагом в предотвращении и лечении ХОБЛ. Важную роль играет модификация образа жизни: отказ от курения является наиболее весомым мероприятием для всех пациентов с ХОБЛ, продолжающих курить (уровень доказательности А). Снижение риска загрязнения атмосферного воздуха внутри и вне помещений также является осуществимым и требует комбинации общественных мероприятий на государственном и местном уровнях, изменения культурных традиций и принятия индивидуальных защитных мер. Уменьшение воздействия дыма от биологического топлива является одним из основных направлений в снижении заболеваемости ХОБЛ в мире (уровень доказательности В). Также рекомендуется по возможности ограничить контакты с производственными вредностями (уровень доказательности D) (Глобальная

инициатива по хронической обструктивной болезни легких, 2012).

Помимо того, большие надежды обычно возлагаются на фармакотерапию (Sankar J. et al., 2008).

Терапия ХОБЛ включает следующие ключевые направления: во-первых, оказание эффективной помощи во время развития острой эксацербации заболевания для ее скорейшего купирования, во-вторых — долговременные меры, направленные на уменьшение выраженности симптомов, снижение частоты и уменьшение тяжести обострений, улучшение состояния здоровья и повышение переносимости физической нагрузки. Когда речь идет о ХОБЛ, следует принимать во внимание, что бронхообструкция в этом случае обычно является лишь частично обратимой, нарастая при эксацербации. При этом ни одно из лекарственных средств в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что считается отличительной чертой этой болезни (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, 2012).

Метилксантины, являющиеся относительно новым классом препаратов для лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА), сейчас применяются достаточно широко. Будучи одними из немногих лекарственных средств терапии при БА, применяемых перорально, метилксантины особенно востребованы в ситуациях, когда на форму введения препарата налагаются определенные ограничения. Именно поэтому, по данным Global Initiative for Asthma (GINA), уже по состоянию на 2000 г. около 16% взрослых европейцев, страдающих БА, применяли в качестве базовой терапии метилксантины (Liard R. et al., 2000).

В выпущенном в 2008 г. обновленном руководстве Global Initiative for Asthma (GINA) метилксантины включены в категорию дополнительных средств контроля заболевания (add on controller) начиная с этапа 3 для взрослых и детей в возрасте  $> 5$  лет (Bateman E.D. et al., 2008). Что касается Глобальной стратегии диагностики,

лечения и профилактики ХОБЛ, разработанной GOLD, то в ней метилксантины рассматриваются как препараты альтернативного ряда, которые могут быть применены сами по себе или в комбинации с другими препаратами первой или второй линии для всех групп пациентов, начиная с группы А (скудная симптоматика заболевания, низкий риск обострений) и до группы D (развернутая клиническая картина заболевания и высокий риск обострений) (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, 2012).

Однако применяемый в течение последних нескольких десятилетий исторически старший представитель класса метилксантинов — теofilлин, несмотря на достаточную эффективность, сейчас назначается существенно реже. Причина этого — во многочисленных побочных реакциях со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, что обуславливает низкий комплаенс со стороны пациентов и высокую частоту отказа от лечения. Помимо того, теofilлину свойственен крайне узкий терапевтический индекс, что требует постоянного тщательного контроля за состоянием здоровья принимающих этот препарат пациентов (Sankar J. et al., 2008).

Более прогрессивным лекарственным средством среди метилксантинов является доксифиллин, обладающий сопоставимой эффективностью при значительно меньшем количестве побочных эффектов. Такие различия обусловлены наличием в молекуле доксифиллина диоксолановой группы, за счет чего это вещество проявляет некоторые свойства, отличные от теofilлина.

### Бронхорасширяющее действие метилксантинов

Механизм действия метилксантинов связан с ингибированием активности фосфодиэстеразы III и IV типа, блокадой аденозиновых рецепторов и снижением трансмембранного транспорта ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток за счет влияния на кальциевые каналы. Следствием этого являются (Дядык А.И. и соавт., 2008):

- бронходилатация (вследствие снижения активности фосфодиэстеразы III типа и нарастания концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в гладких миоцитах бронхов; причем указанные эффекты особенно выражены при наличии бронхообструкции);
- повышение активности дыхательного и сосудодвигательного центров;
- повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС); нарушения сердечного ритма; повышение потребности миокарда в кислороде; развитие синдрома коронарного обкрадывания;
- дилатация периферических, почечных и коронарных артерий;
- увеличение почечного кровотока, снижение реабсорбции натрия, незначительное увеличение диуреза;

- стимуляция желудочной секреции (за счет блокады аденозиновых рецепторов желудочно-кишечного тракта).

Благодаря наличию диоксолановой группы афинность доксифиллина к аденозиновым рецепторам типа A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub> существенно снижается, а следовательно, снижается и частота развития побочных реакций, связанных с антагонистическим подавлением активации таких рецепторов. Помимо того, доксифиллин не влияет на внутриклеточный транспорт кальция, не являясь антагонистом блокаторов кальциевых каналов (Sankar J. et al., 2008).

Считается, что доксифиллин селективно блокирует фосфодиэстеразу III типа, осуществляя тем самым основное (бронхорасширяющее) предназначение метилксантинов при ХОБЛ, позволяя в то же время избежать развития множественных побочных эффектов, свойственных старшим представителям группы метилксантинов (теofilлину и его производному — аминофиллину), что обуславливает оптимальный профиль его безопасности.

Такая селективность доксифиллина привлекает заслуженное внимание мировой медицинской общественности: активное изучение этого вопроса продолжается до сих пор. В частности, в 2012 г. получены достаточно противоречивые результаты экспериментальных исследований, согласно которым механизм действия доксифиллина не связан с ингибированием активности гистондеацетилаз (ферментов, играющих важную роль в регуляции экспрессии генов), угнетением активности фосфодиэстераз, а также с антагонистическим влиянием на какой-либо из известных типов аденозиновых рецепторов. Исключение составляет возможное влияние крайне высоких концентраций доксифиллина (10<sup>-4</sup> ммоль/л) на фосфодиэстеразу подтипа 2A(1) и аденозиновые рецепторы подтипа A(2A), однако действие настолько высоких концентраций доксифиллина не может иметь весомого клинического значения (van Mastbergen J. et al., 2012).

### Влияние метилксантинов на сердечно-сосудистую систему у пациентов с ХОБЛ

Применение старших представителей метилксантинов (в частности теofilлина) ассоциируется с развитием множественных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с конкурентным ингибированием активности аденозиновых рецепторов: тахикардия, манифестация тяжелой желудочковой аритмии, нарастание тяжести нарушений ритма вплоть до остановки сердечной деятельности (Bittar G., Friedman H.S., 1991).

Многочисленно показано, что введение ксантиновых препаратов иногда может привести к развитию тяжелой сердечной аритмии, особенно у пациентов, получавших такие препараты внутривенно в высоких дозах с достижением концентрации их в плазме крови >20 мкг/мл, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца или уже существующей желудочковой эктопией. Также продемонстрирована способность аминофиллина снижать порог

инициации фибрилляции желудочков (Sessler C.N., Cohen M.D., 1990; Varriale P., Ramaprasad S., 1993; Chazan R. et al., 1995). Кроме того, кардиостимулирующий эффект теofilлина приводит к повышению потребности миокарда в кислороде, что может способствовать увеличению разрыва между кислородным запросом и кислородным снабжением миокарда.

Действие метилксантинов на биоэлектрические и механические характеристики миокарда является результатом комплексного влияния множественных факторов. В частности, в экспериментах *in vitro* подтверждена способность теofilлина повышать внутриклеточную концентрацию кальция посредством цАМФ-опосредованных механизмов (Dini F.L., Cogo R., 2001). Кроме того, рассматривается предположительный механизм повышения выброса катехоламинов в результате влияния ксантинов. Нельзя исключить и прямое взаимодействие некоторых представителей группы метилксантинов (обладающих низкой селективностью) с аденозиновыми рецепторами миокарда (Biaggioni I. et al., 1991). Именно за счет указанных механизмов реализуются такие эффекты теofilлина и аминофиллина, как учащение синусового ритма, увеличение атриовентрикулярной проводимости и, возможно, стимуляция клеток — латентных водителей ритма (Benditt D.G. et al., 1983).

Хотя способность связываться с аденозиновыми рецепторами рассматривается как один из механизмов бронхолитического действия ксантинов, после появления новых, селективных метилксантинов установлено, что блокада рецепторов аденозина не является обязательным условием для оказания влияния этих препаратов на дыхательные пути (Persson C.G., 1982).

В то же время, как известно, нарушения сердечного ритма часто отмечают у пациентов с ХОБЛ и БА. При этом возможно развитие как суправентрикулярной аритмии (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, трепетание и мерцание предсердий, преждевременное сокращение предсердий), так и желудочковых форм (желудочковая экстрасистолия, парные желудочковые экстрасистолы (куплеты), нестабильная или стабильная желудочковая тахикардия). Патогенез аритмии в этом случае включает в себя комплексное воздействие множества факторов, в том числе гипоксии, гиперкапнии, респираторного ацидоза, гипокалиемии, сопутствующей ишемической болезни сердца, формирование легочного сердца и дисфункции левого желудочка (Dini F.L., Cogo R., 2001).

В отсутствие структурных изменений со стороны сердца незначительное увеличение спонтанной наджелудочковой и желудочковой эктопии не считаются опасными для жизни пациента. Тем не менее, нарушения ритма сердца могут негативно повлиять на клиническое течение и исходы у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что в полной мере относится к пациентам с проявлениями легочной гипертензии и формирова-

нием легочного сердца, не говоря уже о нарушениях функции левых отделов сердца (Vuxtop A.E. et al., 1984). Таким образом, при терапии хронических заболеваний, связанных с развитием бронхообструкции, особое внимание уделяется возможному влиянию препаратов на кардиоваскулярную систему, в частности на сердечный ритм.

### Экспериментальные исследования эффективности и безопасности доксофиллина

В экспериментальных исследованиях *in vitro*, проведенных J.S. Franzone и соавторами (1988), подтверждена достаточная (сравнимая с теофиллином) эффективность доксофиллина в отношении ингибирования активности фосфодиэстеразы при значительно меньшей выраженности нежелательных эффектов в отношении сердечно-сосудистой, центральной нервной и мочевыделительной систем. Полумаксимальная эффективная концентрация (EC50) доксофиллина в отношении подавления аденозин-индуцированной релаксации гладких мышц трахеи морских свинок и отрицательного инотропного эффекта была в 15 и 10 раз выше, чем EC50 аминофиллина соответственно. Помимо того, доксофиллин, будучи введенным в дозе 20 мг/кг массы тела перорально, незначительно влиял на повышение диуреза и не приводил к повышению экскреции натрия с мочой, в отличие от аминофиллина, который оказывал значительный дозозависимый эффект на объем выделяемой мочи и натрийурез. В эксперименте с интраперитонеальным введением лабораторным грызунам доксофиллина или аминофиллина в дозе 6–24 мг/кг массы тела показан дозозависимый эффект аминофиллина на локомоторную активность при отсутствии изменения поведения животных, получивших доксофиллин. Также продемонстрировано (на анестезированных гвинейских свиньях) значительно более слабое токсическое влияние доксофиллина по сравнению с аминофиллином при непрерывной внутривенной инфузии (оценивали диастолическое артериальное давление; пороговую дозу, при которой развивались судороги; летальную дозу). Наконец, доксофиллин не влияет на секрецию желудочного сока (как *in vivo*, так и *in vitro*), в отличие от аминофиллина, что окончательно подтверждает его большую безопасность по сравнению со старшими представителями метилксантиновых препаратов (Franzone J.S. et al., 1988).

Значительно меньшая по сравнению с теофиллином кардиотоксичность доксофиллина продемонстрирована также в эксперименте *in vitro* на препаратах правого и левого предсердия морской свинки. В то время как доксофиллин незначительно повышал частоту сокращений миокарда препарированного предсердия в концентрации 0,3 ммоль/л, теофиллин оказывал дозозависимый положительный хронотропный эффект начиная с 0,03 ммоль/л. Подобные результаты получены также в отношении силы сокращений миокарда предсердий, благодаря чему авторы пришли к выводу,

что доксофиллин проявляет в 10 раз менее сильный, чем теофиллин, антагонизм в отношении аденозин-опосредованного кардиодепрессорного влияния. При этом слабая выраженность/отсутствие кардиостимулирующего эффекта делает доксофиллин пригодным для применения, в частности, параллельно с агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов (Cirillo R. et al., 1989).

Тот факт, что причиной лучшей переносимости доксофиллина является его низкое (по сравнению с прочими известными метилксантинами) сродство к аденозиновым рецепторам  $A_1$  и  $A_2$ , подтвержден экспериментально *in vitro* на примере соответствующих рецепторов головного мозга морских свинок и полосатого тела крыс. При этом афинность доксофиллина к указанным рецепторам настолько низка (находится в диапазоне  $\approx 10^{-4}$  ммоль/л), что, по мнению авторов исследования, не может иметь фармакологического значения (Cirillo R. et al., 1988).

### Клинические исследования эффективности и безопасности доксофиллина

Доксофиллин как новый, прогрессивный представитель класса метилксантинов, обладающий не меньшей, чем прочие препараты этого класса, эффективностью и при этом существенно реже вызывающий серьезные побочные эффекты, сразу привлек внимание мировой медицинской общественности. Клинические исследования доксофиллина как при эксацербации, так и вне ее при хронической бронхолегочной патологии, сопровождающейся бронхообструкцией, активно проводятся начиная с 1980-х годов (таблица).

G. Melillo и соавторы (1989) исследовали эффективность и переносимость доксофиллина по сравнению с теофиллином медленного высвобождения на базе 11 итальянских пульмонологических клиник. Участниками исследования стали 139 пациентов (86 мужчин, 53 женщины) в возрасте 17–77 лет, страдающих хроническими заболеваниями дыхательной системы с обратимой бронхообструкцией. Все участники были рандомизированы на две группы: в дополнение к основной терапии 69 человек получали доксофиллин в дозе 400 мг 2 раза в сутки, а 70 — теофиллин 300 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней. В начале исследования участники обеих групп значимо не отличались по клиническим и спирометрическим параметрам. Через 7 и 14 сут применения указанных препаратов их уровень в плазме крови составил 7,5 и 8,5 мкг/мл для доксофиллина; 10,4 и 7,95 мкг/мл — для теофиллина соответственно. В обеих группах отмечали улучшение спирометрических показателей ( $p < 0,001$  во всех случаях), а также уменьшение частоты применения препаратов сальбутамола в ингаляторной форме ( $p < 0,001$  для обеих групп). Однако при сравнимой эффективности переносимости доксофиллина была значительно лучшей: о побочных эффектах сообщили 12 получавших его участников исследования, в то время как в группе теофиллина — 37; при этом отказались от лечения в свя-

зи с развитием побочных эффектов 5 и 10 пациентов соответственно. На основании полученных данных авторы исследования пришли к выводу о том, что доксофиллин является хорошей альтернативой теофиллину у пациентов с ХОБЛ с точки зрения переносимости и безопасности.

Изучено также влияние аминофиллина и доксофиллина на сердечный ритм у пациентов, страдающих ХОБЛ и склонных к развитию желудочковой и/или наджелудочковой экстрасистолии ( $n=14$ ), с помощью 24-часового холтеровского мониторинга. В соответствии с дизайном исследования каждому участнику после рандомизации по группам 2 раза в сутки вводили внутривенно по 200 мг доксофиллина или 240 мг аминофиллина (продолжительность инфузии составляла 60 мин). Установлено, что введение доксофиллина приводит к достоверному снижению частоты развития желудочковых экстрасистол ( $p < 0,05$  по сравнению с базальным уровнем) и общего числа экстрасистол ( $p < 0,01$  по сравнению с базальным уровнем;  $p < 0,05$  по сравнению с группой аминофиллина). В то же время введение аминофиллина не вызывало улучшения указанных показателей. Что касается спирометрических показателей, то эффективность обоих метилксантинов была сравнимой (Ciripi A. et al., 1992).

Кроме того, изучена зависимость спирометрических показателей у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести (от умеренной до тяжелой) от концентрации доксофиллина в плазме крови ( $n=67$ ; средний возраст участников — 63 года). Участники исследования были распределены на две группы в зависимости от реакции на ингаляционные агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов (сальбутамола): в 1-ю группу ( $n=34$ ) вошли больные, у которых после ингаляции сальбутамола в дозе 200 мг наблюдали увеличение ОФВ<sub>1</sub> на >20%, во 2-ю ( $n=33$ ) — те, у которых ингаляция сальбутамола оказалась неэффективной. Все участники принимали доксофиллин перорально в дозе 400 мг 3 раза в сутки. При этом в группе пациентов, чувствительных к сальбутамолу, установлено достоверное улучшение всех учитываемых спирометрических показателей (жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, мгновенная объемная скорость выдоха 25–75% ФЖЕЛ (МОС<sub>25–75</sub>), пиковая скорость выдоха (ПСВ)). В то же время во 2-й группе таких изменений не отмечено, за исключением ПСВ. Также всем участникам методом жидкостной хроматографии под давлением измеряли концентрацию доксофиллина в плазме крови. При этом отмечена заслуживающая внимания зависимость: у пациентов, восприимчивых к сальбутамолу, имела место в среднем достоверно более высокая концентрация доксофиллина в плазме крови (14 мкг/мл) по сравнению с лицами, маловосприимчивыми к сальбутамолу (9 мкг/мл). В процессе проведения исследования установлено, что дозозависимый эффект доксофиллина отмечается до до-

стижения концентрации его в плазме крови 12–13 мкг/мл, после чего наблюдается эффект плато. Таким образом, именно эту концентрацию можно считать нижней границей терапевтического диапазона доксофиллина. Естественно, верхнюю границу установить в подобных исследованиях не представляется возможным (Villani F. et al., 1997).

Аналогичные результаты получены специалистами из Центра астмы (The Asthma Center) в Филадельфии M.F. Goldstein и P. Chervinsky (2002). 346 пациентов с БА были случайным образом распределены на четыре группы: в течение 12 нед участники 1-й группы принимали 400 мг доксофиллина 3 раза в сутки (основная группа, стандартная доза), 2-й — 250 мг теофиллина 3 раза в сутки (группа активного контроля), 3-й — по 200 мг доксофиллина 3 раза в сутки (основная группа, низкая доза), 4-й — плацебо. Каждые 2 нед всем участникам проводили функциональные спирометрические тесты. Также учитывались записи показаний индивидуальных пикфлоуметров, частота астматических приступов и необходимость ингаляционного применения агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов (препараты сальбутамола). Уже через 2 ч после приема 400 мг доксофиллина или 250 мг теофиллина отмечено значимое улучшение таких спирометрических показателей, как ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС<sub>25-75</sub>, ФЖЕЛ по сравнению с группой плацебо. Частота приступов БА и, соответственно, необходимость ингаляционного применения сальбутамола также значительно снизились как в группе получавших 400 мг доксофиллина 3 раза в сутки, так и в группе активного контроля по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Что касается пациентов, получавших доксофиллин в низкой дозе, то их результаты незначительно (но статистически достоверно) отличались от показателей группы плацебо. Однако при этом значимо большее количество больных, принимавших теофиллин, были вынуждены отказаться от лечения в связи с развившимися побочными эффектами по сравнению с участниками, принимавшими доксофиллин в стандартной дозе ( $p = 0,001$ ). Число пациентов, которых необходимо пролечить доксофилином, чтобы избежать 1 случая отказа от терапии (в связи с приемом теофиллина), составило 5. С учетом полученного в результате соотношения польза/риск от применения препаратов, авторы исследования рекомендуют отдавать предпочтение доксофилину.

В 2012 г. опубликованы результаты еще одного сравнительного исследования эффективности и переносимости доксофиллина и теофиллина с участием 154 пациентов с ХОБЛ (из них 127 — курильщики табака). Все участники были рандомизированы на две группы — участники 1-й получали 400 мг теофиллина 1 раз в сутки, 2-й — по 400 мг доксофиллина 2 раза в сутки перорально в качестве монотерапии. В связи с тем, что метилксантины применяли как средства монотерапии, а не в составе комплексного лечения, в ис-

следование были включены только пациенты с ОФВ<sub>1</sub> в пределах 60–80%, то есть с умеренно тяжелым течением болезни. Для оценки эффективности препаратов замеряли спирометрические показатели перед началом исследования, на 7-й и 21-й день приема указанных лекарственных средств, а также принимали во внимание развитие побочных эффектов. По истечении 1-й и 3-й недели отмечали значимое улучшение спирометрических показателей и клинической симптоматики в обеих группах, без существенных различий между группами. Таким образом, оба изученных представителя группы метилксантинов проявляют сравнимую эффективность в отношении регресса симптомов бронхообструкции ( $p > 0,05$  для различия между группами в обоих случаях). Однако в группе теофиллина отмечали более значительное повышение ЧСС, чем в группе доксофиллина, причем различие становилось заметным уже после 1 нед применения ( $p < 0,01$ ). В отношении показателей артериального давления (АД) достоверных различий между группами не выявлено. При оценке нежелательных реакций отмечено более частое развитие в группе теофиллина таких симптомов, как диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, ощущение сердцебиения, нарушения ритма сердца, боль в сердце, головная боль, бессонница, раздражительность, однако тенденция не достигла уровня статистической достоверности (за исключением бессонницы) (Akram M.F. et al., 2012).

#### **Доксофиллин при экзаксациях заболеваний с бронхообструктивным синдромом**

Исследованы возможности применения доксофиллина при острой экзаксациях хронических заболеваний дыхательной системы, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. A. Dolcetti и соавторы (1988) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ограниченной мощности, участники которого во время частично обратимой с помощью ингаляций сальбутамола бронхообструкции получали 200 мг доксофиллина внутривенно в течение 15 мин в двух различных случаях, разделенных не менее чем 24-часовым временным промежутком.

После введения доксофиллина отмечено повышение такого спирометрического показателя, как ОФВ<sub>1</sub>, по сравнению с исходным уровнем на 20% через 2 ч ( $p < 0,01$ ), на 31% — через 4 ч ( $p < 0,01$ ), на 13% — через 6 ч. В то же время при введении плацебо соответствующие изменения этого показателя составили –4,4; –14 и –5% (результаты недостоверны). Средняя разница между группой доксофиллина и группой плацебо была значимой при каждом обследовании. В конце периода наблюдения 8 из 10 пациентов, получавших доксофиллин, и 1 из 10 пациентов, получавших плацебо, отмечали клиническое улучшение состояния. В ходе исследования продемонстрирована хорошая переносимость доксофиллина: ни один

из участников не сообщил о развитии местных или общих побочных реакций.

Также изучено влияние доксофиллина на респираторную функцию пациентов с обструкцией дыхательных путей и дыхательной недостаточностью через 3 дня после начала проведения искусственной вентиляции легких ( $n = 9$ ). Всем участникам вводили внутривенно доксофиллин в дозе 5–6 мг/кг массы тела; изменения со стороны респираторных показателей, скорость выдоха, максимальное давление в дыхательных путях, минимальное сопротивление дыхательных путей, положительное давление конца выдоха оценивали через 5; 15 и 30 мин после введения препарата. Установлено, что после однократного введения доксофиллина значительно улучшались показатели максимального давления и минимального сопротивления дыхательных путей, а также положительного давления конца выдоха, при этом существенно не влияя на прочие указанные критерии. Серьезных побочных эффектов применения доксофиллина не отмечено. В этом исследовании продемонстрирована достаточная быстрота наступления бронхорасширяющего эффекта доксофиллина (Poggi R. et al., 1989).

#### **Влияние доксофиллина на желудочную секрецию**

Как известно, одним из частых побочных эффектов, свойственных препаратам метилксантинового ряда, является нежелательное влияние на аденозиновые рецепторы гастроинтестинального тракта, в частности на желудочную секрецию, что обуславливает настороженность при назначении подобных препаратов пациентам с гастритом, пептической язвой и т.п. Однако за счет низкого сродства молекулы доксофиллина к указанным рецепторам влияние его на желудочную секрецию выражено значительно слабее, нежели у прочих метилксантинов. Это подтверждают результаты двойного слепого исследования в параллельных группах M. Lazzaroni и соавторов (1990), проведенного с участием 12 пациентов с эндоскопически подтвержденной пептической язвой двенадцатиперстной кишки. Половине участников в течение 1 ч вводили внутривенно 240 мг аминофиллина либо 200 мг доксофиллина, другой половине — 240 мг аминофиллина либо 400 мг доксофиллина. По сравнению с базальным уровнем секреции через 1 ч после введения 240 мг аминофиллина фиксировали повышение продукции соляной кислоты в среднем на 213%, пепсина — на 129% ( $p < 0,01$  в обоих случаях). При этом введение доксофиллина не оказало значимого влияния на желудочную секрецию: 200 мг доксофиллина вызвали повышение уровня продукции соляной кислоты на 4%, пепсина — на 25%; 400 мг — на 25 и 27% соответственно). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что доксофиллин, в отличие от аминофиллина, оказывает минимальное стимулирующее влияние на желудочную секрецию и поэтому лучше подходит для пациентов с БА, страдающих пептической язвой.

**Таблица** Некоторые зарубежные исследования эффективности и переносимости доксофиллина при ХОБЛ (включая эксацербацию)

| Авторы исследования, год публикации результатов | Дизайн исследования; число и возраст участников  | Распределение по группам   | Результаты исследования  | Побочные эффекты   |
|---|--|--|--|--|
| Dolcetti A. et al., 1998                        | Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое; n=10; возраст – 26–79 лет   | Доксофиллин – 200 мг однократно внутривенно (при острой эксацербации); плацебо   | ↑ ОФV <sub>1</sub> ; +20% – через 2 ч*, +31% – через 4 ч*, +13% – через 6 ч в группе доксофиллина*   | Нет сообщений о побочных эффектах  |
| Bagnato G. et al., 1989                         | Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое; n=11; возраст – 6–12 лет  | Доксофиллин – 6 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 2 нед, плацебо   | Улучшение спирометрических показателей: ↑ ФЖЕЛ, ↑ ОФV <sub>1</sub> , ↑ МОС <sub>25-75</sub>  | Нет сообщений о побочных эффектах  |
| Melillo G. et al., 1989                         | Двойное слепое рандомизированное проспективное в параллельных группах; n=139; возраст – 17–77 лет  | Доксофиллин – 400 мг 2 раза в сутки<br>Теофиллин медленного высвобождения – 300 мг 2 раза в сутки  | ↓ числа ингаляций сальбутамола в сутки в обеих группах***<br>Улучшение спирометрических показателей в обеих группах***   | Число побочных эффектов меньше в группе доксофиллина по сравнению с теофилином (12 против 37)  |
| Poggi R. et al., 1989                           | Несравнительное проспективное; n=9; средний возраст – 54,8±21,2 года   | Доксофиллин – 5–6 мг/кг массы тела   | Улучшение показателей дыхательной функции  | Не отмечено  |
| Cipri A. et al., 1992                           | Рандомизированное двойное слепое перекрестное; n=14; возраст – 43–66 лет   | Доксофиллин – 400 мг внутривенно<br>Аминофиллин – 480 мг внутривенно   | ↑ ОФV <sub>1</sub> в обеих группах   | Частота желудочковых экстрасистол снижается после введения доксофиллина (*по сравнению с базальным уровнем; ** по сравнению с группой аминофиллина)      |
| Villani F. et al., 1997                         | Двухвариантное параллельное; n=67; средний возраст – 63 года   | Доксофиллин – 400 мг 3 раза в сутки<br>1-я группа – чувствительны в сальбутамолу<br>2-я группа – малочувствительны к сальбутамолу  | ↑ ФЖЕЛ, ↑ ОФV <sub>1</sub> , ↑ МОС <sub>25-75</sub><br>↑ ПСВ – в 1-й группе<br>↑ ПСВ – во 2-й группе<br>Нижняя граница терапевтического диапазона – 12–13 мкг/мл   | Нет данных   |
| Bagnato G.F., 1999                              | Ретроспективное; n=806; возраст – 3–16 лет   | Доксофиллин – 6 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (при необходимости – ↑ дозы до 9 мг/кг 2 раза в сутки)   | –  | Частота развития побочных эффектов различной степени тяжести – 11%; умеренной степени – 6%; частота отказа от терапии в связи с побочными эффектами – 5% |
| Goldstein M.F., Chervinsky P., 2002             | Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое; n=346 (из них 289 – европеоидной расы), средний возраст – 35,5±17,0 года | Доксофиллин – 400 мг 3 раза в сутки (1-я группа)<br>Теофиллин – 250 мг 3 раза в сутки (2-я группа)<br>Доксофиллин – 200 мг 3 раза в сутки (3-я группа)<br>Плацебо (4-я группа) | ↓ частоты приступов БА в 1-й группе при каждом обследовании, во 2-й группе – на 2–8-й неделе**<br>↓ числа ингаляций сальбутамола в сутки в 1-й и 2-й группах**<br>Улучшение спирометрических показателей:<br>- в 1-й и 2-й группах – ↑ ОФV <sub>1</sub> **;<br>↑ ПСВ**, ↑ МОС <sub>25-75</sub> **<br>- в 1-й группе – ↑ ФЖЕЛ** (недостаточно – для 2-й группы) | У доксофиллина отмечена лучшая переносимость, чем у теофилина: меньшее число пациентов отказались от терапии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой*** |
| Akram M.F. et al., 2012                         | Рандомизированное проспективное в параллельных группах; n=154; возраст – 40–77 лет   | Монотерапия:<br>теофиллин медленного высвобождения – 400 мг 1 раз в сутки (1-я группа);<br>доксофиллин – 400 мг 2 раза в сутки (2-я группа)                                    | ↑ ОФV <sub>1</sub> , ФЖЕЛ в обеих группах****;<br>улучшение клинической симптоматики****   | ↑ ЧСС более выражено в группе теофилина*; тенденция к большей частоте развития побочных эффектов в группе теофилина                                      |

\*p<0,01; \*\*p<0,05; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p>0,05 – различия между группами.

**Отечественные исследования эффективности и переносимости препарата Аэрофиллин® (доксофиллин)**

Возможности применения доксофиллина (препарат Аэрофиллин® компании «ABC Farmaceutici», Италия) в терапии у пациентов с ХОБЛ изучали в том числе и отечественные специалисты.

В 2008 г. А.И. Дядык и соавторы на базе Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького исследовали динамику спирометрических и клинических показателей у 35 пациентов с ХОБЛ и БА, у которых, несмотря на адекватную стандартную терапию, сохранялись клинические проявления бронхообструктивного синдрома на фоне применения доксофиллина в дозе по 400 мг 3 раза в сутки. Всем больным до начала исследования и спустя

10 дней выполняли осмотр, измерение АД и ЧСС, электрокардиограмму (ЭКГ) и оценку функции внешнего дыхания (по стандартной методике). Уже через 10 дней лечения отмечено существенное улучшение показателей функции внешнего дыхания (ОФV<sub>1</sub>, ОФV<sub>2</sub>/ФЖЕЛ), отчетливое уменьшение количества эпизодов удушья и частоты применения сальбутамола (p<0,05 для всех случаев). В то же время лечение не оказывало существенного влияния на ЧСС, АД и анализируемые параметры ЭКГ. Значительное улучшение отмечено у 17,1%, улучшение — у 20,0%, небольшое улучшение — у 51,6% пациентов.

Переносимость лечения была достаточно хорошей: умеренные по выраженности перебои в работе сердца отметил 1 (2,9%), умеренную тошноту — 1 (2,9%), дискомфорт в области эпигастрия — 2 (5,7%) больных. Ни в одном из случаев

отмены препарата из-за развития побочных эффектов не потребовалось.

По данным анализа с использованием критерия Пирсона установлено, что эффективность и безопасность лечения существенно не зависели от пола и возраста больных, наличия у них БА или ХОБЛ, а также наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний. На основании этого авторы пришли к выводу, что у лиц с хронической бронхальной обструкцией (обусловленной наличием ХОБЛ, БА) в дополнение к стандартной терапии можно применять Аэрофиллин® в указанной дозе в качестве эффективного и безопасного препарата второго ряда (Дядык А.И. и соавт., 2008).

Эффективность и переносимость доксофиллина (Аэрофиллин®) по сравнению с теофилином изучена специалистами ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмо-

нологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» — Ю.И. Фещенко и соавторами (2008). В их исследовании приняли участие 45 пациентов с ХОБЛ в возрасте >40 лет, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <70%, ОФВ<sub>1</sub> <50% от должных и обратимость ОФВ<sub>1</sub> в пробе с бронхолитиком <12%. Все исследуемые либо курили на момент исследования, либо были курильщиками в прошлом (стаж курения не менее 10 пачколет). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1. Участники 1-й группы (n=30) получали доксофиллин по 400 мг 2 раза в сутки, 2-й (n=15) — теофиллин по 300 мг 2 раза в сутки на протяжении 1 мес в дополнение к стандартной терапии.

Через 1 мес лечения в группе доксофиллина отмечена более выраженная тенденция к уменьшению одышки. Участники исследования, принимавшие доксофиллин, лучше переносили физическую нагрузку, чем пациенты 2-й группы (p<0,05). У всех участников исследования наблюдалось 2,5–3-кратное повышение общего бронхиального сопротивления, уменьшение емкости вдоха, увеличение остаточного объема легких, значительное снижение показателей бронхиальной проходимости (p<0,05). При этом доксофиллин оказывал более выраженное влияние на воспаление (по результатам определения уровня кислородзависимого метаболизма нейтрофилов крови спектрофотометрическим методом, С-реактивного белка) по сравнению с теофилином.

Также отмечена лучшая переносимость доксофиллина: при его применении нежелательные реакции отсутствовали, в то время как в группе теофилина 2 пациента отказались от дальнейшей терапии ввиду желудочно-кишечного дискомфорта, связанного с приемом препарата. Полученные результаты подтверждают данные предыдущих исследований касательно лучшего профиля безопасности доксофиллина по отношению к теофилину при сравнимой эффективности.

Сравнение эффективности и безопасности доксофиллина, теофилина и традиционной терапии у пациентов с БА средней степени тяжести проведено Е.М. Дитятковской и соавторами в 2009 г. Участниками исследования стали 60 пациентов в возрасте 18–60 лет, у которых диагностирована БА средней степени тяжести. Все больные были распределены на три группы по 20 человек. Участники 1-й (основной) группы получали доксофиллин (Аэрофиллин®) по 400 мг 3 раза в сутки в дополнение к базисной терапии; 2-й — теофиллин по 300 мг 2 раза в сутки в дополнение к базисной терапии; 3-й (контрольной) — только базисную терапию в течение 2 мес.

По результатам обследования больных, интенсивность удушья достоверно снижалась во всех группах, однако наиболее значительно — у пациентов, принимавших Аэрофиллин®. Улучшение клинической симптоматики у них подтверждено значительным достоверным улучшением функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ). Также отмечено достоверное повышение концентрации кислорода (PO<sub>2</sub>) в периферической крови во всех группах, но более значимое — у пациентов, получавших Аэрофиллин®.

По результатам холтеровского мониторинга ЭКГ, у 10 лиц основной группы с нарушениями сердечного ритма в анамнезе отмечено снижение частоты суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол. У пациентов, применявших доксофиллин, желудочковые экстрасистолы высоких градаций отсутствовали. У 2 больных с ранее регистрируемыми вентрикулярными экстрасистолами высокими градациями (до 18 в сутки), эпизодов последних к концу приема доксофиллина не отмечено.

Ни у одного из принимавших Аэрофиллин® участников никаких побочных эффектов не отмечено, в то время как в группе теофилина отмечены тошнота (10%), сердцебиение (20%), головная боль (5%). По мнению авторов исследования, учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость доксофиллина, он может быть рекомендован в качестве дополнения к терапии при БА у больных с сопутствующей кардиологической патологией.

В 2010 г. опубликованы результаты контролируемого исследования, проведенного М.А. Захаровой и А.А. Хреновым на базе Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. Участниками исследования стали 24 больных БА, распределенных на две группы. В 1-ю группу вошли 11 пациентов со среднетяжелой персистирующей БА, у которых, несмотря на применение стандартной терапии, сохранялся бронхообструктивный синдром, во 2-ю — 13 больных среднетяжелой персистирующей БА с сохраняющимся бронхообструктивным синдромом, которым стандартную терапию дополнили доксофиллином (Аэрофиллин®) в дозе по 400 мг 3 раза в сутки. Группу контроля составили 9 здоровых лиц.

По результатам исследования у больных среднетяжелой персистирующей БА, получавших стандартную терапию, через 10 дней после начала лечения статистически значимой динамики исследованных показателей не выявлено. У больных среднетяжелой персистирующей БА, получавших Аэрофиллин®, через 10 дней после начала лечения выявлено статистически достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub> на 23,9%, а также снижение концентрации С-реактивного белка на 47,8%, уменьшение количества эпизодов удушья в сутки на 37,5%, частоты применения сальбутамола в сутки — на 53,1%.

При этом лишь у 1 больного из группы получавших Аэрофиллин® отмечена умеренная тошнота и дискомфорт в области эпигастрия, не потребовавшие отмены препарата. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата.

## Заключение

Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных зарубежными и отечественными учеными, подтверждают, что доксофиллин как прогрессивный представитель группы метилксантинов характеризуется сравнимой с теофилином эффективностью в плане бронходилатации, снижения частоты развития приступов удушья и применения ин-

галяционных агонистов β<sub>2</sub>-адренорецепторов. При этом доксофиллину за счет низкой афинности к аденозиновым рецепторам свойственно значительно менее выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему (развитие тахикардии, аритмии) и желудочно-кишечный тракт (ульцерогенное влияние). Эти факторы обуславливают достаточно высокий комплаенс пациентов с ХОБЛ при терапии доксофиллином.

## Список использованной литературы

**Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких** (2012) Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. Москва, Российское респираторное общество, 80 с.

**Дитятковская Е.М., Болтянский С.В., Гинзбург В.М. и др.** (2009) Эффективность доксофиллина (Аэрофиллина) в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Лики України, 3(129): 74–76.

**Дядык А.И., Багрий А.Э., Ефременко В.А. и др.** (2008) Возможности применения доксофиллина (препарат Аэрофиллин) в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких и бронхиальной астмой. Газета «Новости медицины и фармации», 13–14(249–250): 8–9.

**Захарова М.А., Хренов А.А.** (2010) Эффективность применения Аэрофиллина (доксофиллина) в лечении среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмы. Газета «Новости медицины и фармации», 7(320): 5–6.

**Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А. и др.** (2008) Эффективность и безопасность доксофиллина в лечении больных ХОЗЛ. Укр. пульмонол. журн., 3: 32–36.

**Akram M.F., Nasiruddin M., Ahmad Z., Ali Khan R.** (2012) Doxofylline and theophylline: a comparative clinical study. J. Clin. Diagn. Res., 6(10): 1681–1684.

**Bagnato G., Fodale P., Bottari M.** (1989) Clinical evaluation of doxofylline sachets in a pediatric population. Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol., 11(4): 359–363.

**Bagnato G.F.** (1999) Tolerability of doxofylline in the maintenance therapy of pediatric patients with bronchial asthma. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci, 3(6): 255–260.

**Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al.** (2008) Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur. Respir. J., 31(1): 143–178.

**Benditt D.G., Benson D.W.Jr, Kreitt J. et al.** (1983) Electrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. Am. J. Cardiol., 52(10): 1223–1229.

**Biaggioni I., Paul S., Puckett A., Arzubia-ga C.** (1991) Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans. J. Pharmacol. Exp. Ther., 258(2): 588–593.

**Bittar G., Friedman H.S.** (1991) The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. Chest, 99(6): 1415–1420.

**Buxton A.E., Marchlinski F.E., Doherty J.U. et al.** (1984) Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and patients without organic heart disease. Am. J. Cardiol., 54(8): 997–1002.

**Chazan R., Karwat K., Tyminska K. et al.** (1995) Cardiac arrhythmias as a result of intravenous infusions of theophylline in patients with airway obstruction. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 33(3): 170–175.

**Cipri A., Pozzar F., Dini F.L.** (1992) Heart rhythm changes in patients with chronic obstructive bronchopneumopathies: effects of different methylxanthine drugs. Minerva Cardioangiol., 40(1–2): 31–39.

**Cirillo R., Barone D., Franzone J.S.** (1988) Doxofylline, an antilasthmatic drug lacking affinity for

adenosine receptors. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 295: 221–237.

**Cirillo R., Grossi E., Franzone J.S.** (1989) Doxofylline, an adenosine-nonblocking xanthine, does not induce cardiostimulant effects. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 65(1): 21–34.

**Dini F.L., Cogo R.** (2001) Doxofylline: a new generation xanthine bronchodilator devoid of major cardiovascular adverse effects. Curr. Med. Res. Opin., 16(4): 258–268.

**Dolcetti A., Osella D., De Filippis G. et al.** (1988) Comparison of intravenously administered doxofylline and placebo for the treatment of severe acute airways obstruction. J. Int. Med. Res., 16(4): 264–269.

**Franzone J.S., Cirillo R., Barone D.** (1988) Doxofylline and theophylline are xanthines with partly different mechanisms of action in animals. Drugs Exp. Clin. Res., 14(7): 479–489.

**Goldstein M.F., Chervinsky P.** (2002) Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asthma -- a double-blind randomized placebo-controlled multicentre clinical trial. Med. Sci. Monit., 8(4): CR297–304.

**Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al.** (2006) Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J., 28(3): 523–532.

**Horton R.** (2005) The neglected epidemic of chronic disease. Lancet, 366(9496): 1514.

**Lazzaroni M., Grossi E., Bianchi Porro G.** (1990) The effect of intravenous doxofylline or aminophylline on gastric secretion in duodenal ulcer patients. Aliment. Pharmacol. Ther., 4(6): 643–649.

**Liard R., Leynaert B., Zureik M. et al.** (2000) Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. Eur. Respir. J., 16(4): 615–620.

**Melillo G., Balzano G., Jodice F. et al.** (1989) Treatment of reversible chronic airways obstruction with doxofylline compared with slow-release theophylline: a double-blind, randomized, multicentre trial. Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 9(6): 397–405.

**Persson C.G.** (1982) Universal adenosine receptor antagonism is neither necessary nor desirable with xanthine antiasthmatics. Med. Hypotheses, 8(5): 515–526.

**Paggi R., Brandolese R., Bernasconi M. et al.** (1989) Doxofylline and respiratory mechanics. Short-term effects in mechanically ventilated patients with airflow obstruction and respiratory failure. Chest, 96(4): 772–778.

**Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. et al.; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease** (2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 176(6): 532–555.

**Sankar J., Lodha R., Kabra S.K.** (2008) Doxofylline: The next generation methylxanthine. Indian J. Pediatr., 75(3): 251–254.

**Sessler C.N., Cohen M.D.** (1990) Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. Chest, 98(3): 672–678.

**van Mastbergen J., Jolas T., Allegra L., Page C.P.** (2012) The mechanism of action of doxofylline is unrelated to HDAC inhibition, PDE inhibition or adenosine receptor antagonism. Pulm. Pharmacol. Ther., 25(1): 55–61.

**Varriale P., Ramaprasad S.** (1993) Aminophylline induced atrial fibrillation. Pacing Clin. Electrophysiol., 16(10): 1953–1955.

**Villani F., De Maria P., Ronchi E., Galimberti M.** (1997) Oral doxofylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 35(3): 107–111.

## Застосування метилксантинів у терапії хронічної обструктивної хвороби легень

А.К. Жигунова

**Резюме.** У статті наведені основні аспекти застосування препаратів групи метилксантинів при лікуванні пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень. Розглянуто відмінності між історично старшими і новими метилксантинами, а також їх клінічне значення. Наведені експериментальні та клінічні докази високої ефективності та хорошої переносимості доксофіліну як прогресивного метилксантину з більш якісним профілем безпеки.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, метилксантини, доксофілін.

## The use of methylxanthines in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

A.K. Zhigunova

**Summary.** The paper presents the main aspects of the use of drugs from the group of methylxanthines in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The differences between the historically older and new methylxanthine and their clinical significance are reviewed. Experimental and clinical evidence of high efficacy and good tolerability of doxofylline as a progressive methylxanthine with a better safety profile is presented.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, methylxanthines, doxofylline.

## Реферативна інформація

### Депрессия может быть заразной?

По данным исследования ученых из Нотрдамского университета (University of Notre Dame), штат Иллинойс, США, определенный образ мышления, наиболее уязвимый для развития депрессии, может распространяться на окружающих, вызывая симптомы депрессии через 6 мес. Согласно полученным результатам, люди, негативно реагирующие на стрессовые жизненные ситуации и воспринимающие события как результат обстоятельств, которые невозможно изменить, и как отражение их собственной несостоятельности, более уязвимы для развития депрессии.

«Когнитивная уязвимость» как потенциальный фактор риска развития депрессии может быть предиктором определения лиц с возможным развитием депрессии в будущем даже без депрессивных эпизодов в анамнезе. Индивидуальные различия в когнитивной уязвимости могут закрепляться в раннем подростковом возрасте и оставаться стабильными на протяжении всей взрослой жизни, но, по мнению ученых, могут сохранять способность к трансформации под воздействием различных обстоятельств. Предложена гипотеза о возможности «контагиозности» когнитивной уязвимости в периоды наиболее значимых изменений жизненных обстоятельств, когда окружающий социум отличается повышенной нестабильностью.

Для изучения гипотезы использованы данные наблюдения 103 совместно проживающих пар студентов, недавно приступивших к обучению. В течение 1-го месяца поселения в кампусе, участники исследования были протестированы относительно когнитивной уязвимости и депрессивной симптоматики. Тот же тест повторен через 3 и 6 мес.

Результаты свидетельствовали, что вновь прибывшие студенты, поселенные со сверстниками с высоким уровнем когнитивной уязвимости, перенимали когнитивный стиль соседей

и демонстрировали собственную повышенную когнитивную уязвимость. «Контагиозный» эффект проявлялся как на 3-м, так и на 6-м месяце тестирования. Что оказалось наиболее важным, изменения в когнитивной уязвимости влияли на риск развития депрессивных эпизодов в будущем: у студентов с выявленной когнитивной уязвимостью в течение первых 3 мес обучения практически в 2 раза чаще регистрировались депрессивные симптомы во время 6-месячного тестирования по сравнению с теми, у кого она не выявлялась в ранний период.

Данные исследования убедительно свидетельствуют о контагиозном эффекте депрессивного стиля мышления, подтверждая первоначальную гипотезу ученых.

Базируясь на полученных результатах, авторы работы считают возможным применение эффекта контагиозности для лечения симптомов депрессии, в частности, использование социального окружения индивидуума как части интервенционного процесса — либо в качестве самостоятельной психологической интервенции, либо в качестве дополнения к ней. Окружение индивидуума лицами с адаптивным когнитивным стилем может быть дополнительным инструментом когнитивной коррекции.

По мнению авторов, полученные данные указывают на необходимость пересмотра концепции когнитивной уязвимости, которая может усиливаться и ослабевать под воздействием социального контекста, и, следовательно, должна трактоваться как пластическое состояние со способностью к трансформации.

**Association for Psychological Science** (2013) Risk factor for depression can be 'contagious'. ScienceDaily, April 19 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/04/130418154413.htm>).

**Haefl G.J., Hames J.L.** (2013) Cognitive vulnerability to depression can be contagious. Clinical Psychological Science, April 16 [Epub ahead of print].

Ольга Федорова