

Современные представления о фармакодинамике теофиллина

Ю.Б. Белоусов, С.В. Лукьянов, А.А. Духанин

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Теофиллин (1,3-диметилксантин) является природным алкалоидом, впервые выделенным в 1888 г. В 1912 г. Trendelenburg продемонстрировал его бронходилатирующий эффект. В настоящее время теофиллин широко применяется для лечения бронхообструктивных заболеваний [24, 29]. Создание в 1970-1980-х гг. препаратов пролонгированного действия позволило существенно повысить эффективность и безопасность длительной терапии теофиллином [39, 58].

Основным фармакологическим эффектом теофиллина, определяющим его применение при бронхообструктивном синдроме, является способность вызывать расслабление гладкой мускулатуры бронхов [4, 7, 10, 37].

Теофиллин расслабляет крупные и средние бронхи, а также оказывает релаксирующее действие на изолированные бронхиолы человека диаметром от 0,5 до 1 мм [57]. В дыхательных путях, полученных посмертно от пациентов, умерших от астмы, расслабляющий эффект β_2 -адреномиметиков снижен, в то время как бронходилатирующий ответ на теофиллин не отличается от обычного [46]. Выраженность бронхоспазмолитического эффекта напрямую зависит от концентрации теофиллина в крови [34, 50]. При терапевтической концентрации (от 5 до 20 мкг/мл) теофиллин увеличивает ОФВ₁ в среднем на 20% от исходного уровня [63]. Отмечается хорошая обратимость бронхообструкции при назначении препаратов теофиллина [34, 63]. Введение теофиллина здоровым лицам не вызывает изменения показателей функции внешнего дыхания [34, 50].

Механизм бронходилатирующего действия теофиллина [20] состоит отчасти в ингибировании фосфодиэстеразы (ФДЭ). Теофиллин является неселективным ингибитором ФДЭ, т.е. всех ее 5 типов, в том числе адениловой (III и IV типы) и гуаниловой (V тип) [26]. Ингибирование ФДЭ III типа приводит к увеличению концентрации цАМФ в миофибриллах, внутриклеточному перераспределению ионов кальция со снижением их концентрации в цитозоле и захватом митохондриями [2, 7]. Ингибирование ФДЭ IV типа ведет к подавлению функции тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов [26]. Однако значительное ингибирование ФДЭ наблюдается только при очень высокой концентрации теофиллина в плазме крови (около 100 мкг/мл). При терапевтических концентрациях теофиллина общая

активность ФДЭ в экстрактах легких человека подавляется лишь на 20% [27]. Но даже незначительная степень ингибирования ФДЭ может быть функционально значимой, поскольку приводит к возрастанию ответа циклических нуклеотидов на эндогенные активаторы аденилатциклазы, такие как катехоламины и аденозин [26]. Следует отметить, что теофиллин подавляет высокомолекулярную фракцию адениловой ФДЭ лишь при ее высокой активности. Именно эта фракция увеличивается во время приступа бронхиальной астмы, в то время как вне приступа она достоверно ниже, т.е. теофиллин ингибирует адениловую фосфодиэстеразу в основном в момент астматического приступа [25]. Вообще, изоэнзимы ФДЭ имеют большую активность в дыхательных путях больных бронхиальной астмой, чем у здоровых лиц, в результате хронического воспалительного процесса и лечения β_2 -адреномиметиками. Это может означать, что теофиллин оказывает больший подавляющий эффект на ФДЭ в дыхательных путях астматиков, чем здоровых людей [42]. Однако дериваты теофиллина, например пентоксифиллин, являясь исключительно сильными ингибиторами ФДЭ, оказываются неэффективными как бронхоспазмолитики [26]. Таким образом, механизм бронходилатирующего действия теофиллина не объясняет только его способностью ингибировать ФДЭ.

Большее значение, по-видимому, имеет тот факт, что теофиллин является неизбирательным антагонистом A_1 - и A_2 -аденозиновых рецепторов [4, 5, 10, 19, 23, 33, 46]. Относительно аденозиновых рецепторов известно, что стимуляция A_1 -рецепторов приводит к бронхоконстрикции, A_2 -рецепторов — к бронходилатации. При бронхиальной астме преобладают эффекты возбуждения A_1 -аденозиновых рецепторов. У взрослых больных бронхиальной астмой было обнаружено, что бронхообструкция связана со снижением концентрации A_2 -аде-

нозиновых рецепторов, снижением прироста стимулированного аденозином цАМФ и повышением отношения количества A_1 к количеству A_2 -аденозиновых рецепторов в среднем до 0,14 при норме 0,09-0,11 [19]. У детей с той же патологией обнаружены аналогичные изменения аденозиновой рецепции. Но при этом отношение A_1/A_2 было еще более высоким: в среднем 0,40 при бронхиальной астме, 0,22-0,28 - при других бронхообструктивных заболеваниях и 0,11-0,13 - у здоровых детей [3, 16, 48].

Блокада аденозиновых рецепторов развивается при терапевтической концентрации теофиллина в плазме крови (10-30 мкг/мл) [10]. Теофиллин является эффективным антагонистом аденозина в концентрациях в 20-100 раз более низких, чем это требуется для подавления активности ФДЭ [57]. Ингаляция теофиллина в дозе, не оказывающей влияния на величину просвета бронхов, предотвращает бронхоконстрикцию, вызванную ингаляцией аденозина у больных бронхиальной астмой. Кроме того, пероральный прием теофиллина селективно ингибирует аденозиновый бронхоспазм в большей степени, чем бронхоспазм, вызванный гистамином или метахолином [46].

К расслаблению гладкой мускулатуры приводит также способность теофиллина угнетать транспорт ионов кальция через «медленные» каналы клеточных мембран [18] и уменьшать его выход из внутриклеточных депо [28].

Некоторые исследования продемонстрировали небольшой протективный эффект теофиллина на провокацию гистамином, метахолином, дистиллированной водой и физической нагрузкой [28].

Однако при обследовании детей с бронхиальной астмой легкого течения и средней тяжести показано значительное снижение чувствительности к метахолину после длительного, в течение одного года, лечения теофиллином [55]. При провокации аллергеном теофиллин оказывает достаточно слабый протективный эффект при немедленной астматической реакции [55]. Однако показано значительное ослабление теофиллином поздней астматической реакции [45]. При исследовании 15 пациентов обнаружено, что теофиллин значительно подавляет бронхиальную гиперреактивность к гистамину, измеренную через 4,5 ч после исходной провокации аллергеном. У больных бронхиальной астмой ночное повышение гиперреактивности бронхов, обусловленное активизацией воспалительного процесса в это время суток, подавляется однократной вечерней дозой теофиллина, что особенно очевидно при выполнении провокационного теста в ранние утренние часы [51]. Теофиллин также уменьшает чувствительность бронхов к фактору,

активирующему тромбоциты (ФАТ). Протективный эффект теофиллина нельзя объяснить только его бронходилатирующим действием, поскольку не был выявлен сколь-либо значительный эффект на ранний бронхоконстрикторный ответ при провокации аллергеном, не обнаружено удовлетворительной корреляции протективного эффекта и бронходилатирующего действия. Кроме того, протективный эффект теофиллина на развитие позднего астматического ответа был зарегистрирован даже у пациентов с концентрацией теофиллина в плазме крови ниже 10 мкг/мл, что нельзя объяснить выраженной бронходилатацией [45]. Все эти данные позволяют предположить, что терапевтический эффект теофиллина при бронхиальной астме может быть связан не только с релаксацией гладкой мускулатуры бронхов [28].

Теофиллин при терапевтической концентрации в плазме крови (10 мкг/мл) обладает некоторыми противовоспалительными свойствами. В частности, он снижает вызванный аденозином выброс медиаторов из тучных клеток [45, 60], уменьшает образование свободных кислородных радикалов нейтрофилами [45, 49] и макрофагами [28], подавляет синтез и высвобождение из моноцитов и макрофагов цитокинов (интерлейкина IL-1 и фактора некроза опухоли альфа - TNF α) [28, 49], препятствует хемотаксису, активации и дегрануляции эозинофилов [38, 49].

Теофиллин оказывает иммуномодулирующее действие: угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов, транспорт их в дыхательные пути и высвобождение ими интерлейкина IL-2 [28, 43], повышает количество Т-супрессоров в периферической крови [45].

У больных с необратимыми обструктивными и рестриктивными изменениями бронхов уменьшение диспноэ под действием теофиллина можно связать с повышением активности дыхательного центра [19, 37]. Стимуляция теофиллином дыхательного центра [37] приводит к улучшению механики дыхания и увеличению вентиляции легких в связи с усилением сократительной способности межреберных мышц и диафрагмы [10, 26, 35, 37, 44, 53].

Кроме того, теофиллин усиливает мукоцилиарный транспорт [22, 32, 36, 61], увеличивая выделение слизи бронхиальными железами [64, 65] и повышая скорость колебания ресничек в проксимальных отделах бронхов [59, 66].

Теофиллин снижает давление в системе легочной артерии (уменьшает транзиторную гипертензию малого круга кровообращения во время приступа бронхиальной астмы), вызывая расширение легочных сосудов [10, 54], что приводит к уменьшению гиперкапнии и увеличению насыщаемости крови кислородом [50].

Известно также, что теофиллин уменьшает отек слизистой оболочки бронхов [4, 30, 37]. Он оказывает диуретический эффект, повышая почечный кровоток и клубочковую фильтрацию [6, 21, 52, 57]. Препарат расширяет коронарные артерии, улучшает систолическую насосную функцию правого и левого желудочков и снижает конечно-диастолическое давление в них [31].

Теофиллин повышает синтез и секрецию эндогенных катехоламинов мозговым слоем надпочечников [28, 40, 56] (через 3 ч после введения 5 мг/кг эуфиллина здоровым людям концентрация адреналина в крови удваивается, а норадреналина – увеличивается на 40%), уменьшает высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии [10, 20] вследствие стабилизации мембран тучных клеток (кетотифеноподобный эффект) [10], повышения уровня простагландина E_1 , ингибирования простагландина $F_{2\alpha}$ [7, 28, 41, 47] и ингибирования аФДЭ [4, 7, 10], в результате чего уменьшается превращение цАМФ в неактивный 5'-АМФ, угнетает агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них биологически активных веществ [4, 18], обладает иммуномодулирующим действием [24].

При исследовании воздействия терапии теофиллином на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников одни авторы выявили опосредованное увеличение секреции кортизола [62], другие существенного влияния теофиллина на концентрацию эндогенного кортизола в плазме крови не обнаружили [1].

В 1991-1992 гг. были опубликованы результаты исследования влияния теофиллина на количество глюкокортикоидных рецепторов лимфоцитов периферической крови у 25 больных от 18 до 60 лет с бронхиальной астмой [1]. В результате 3-недельного курса лечения теопэком у 15 из них (62,5 усл. %) происходило увеличение количества глюкокортикоидных рецепторов на $89,0 \pm 14,5\%$. При этом их прирост был тем больше, чем меньше было их исходное количество. Кроме того, было выявлено, что лечение теофиллином у 75% больных вызывает увеличение прироста стимулированного аденозином цАМФ, а влияние кортизола на стимуляцию цАМФ тем больше, чем больше концентрация глюкокортикоидных рецепторов, т.е. увеличение прироста цАМФ происходило вследствие повышения числа глюкокортикоидных рецепторов. Это иллюстрирует сопряженность глюкокортикоидных рецепторов с аденилатциклазной системой как показатель их функциональной активности. Таким образом, влияние теофиллина на состояние глюкокортикоидных рецепторов у взрослых пациентов с бронхиальной астмой проявлялось увеличением количества этих рецепторов, что приводило к повышению активности аденилатциклазной системы. У 5 из 6 больных бронхиальной астмой, получа-

ющих системные глюкокортикостероиды, на фоне терапии препаратом теофиллина отмечено наибольшее увеличение концентрации глюкокортикоидных рецепторов (на $142,8 \pm 57,6\%$). Столь существенный прирост можно было объяснить тем, что у таких больных имеет место значительное снижение числа глюкокортикоидных рецепторов, носящее обратимый характер. Терапия теофиллином оказалась способной «нивелировать» это снижение концентрации глюкокортикоидных рецепторов до значений, близких к таковым в других группах больных бронхиальной астмой.

В это же время на примере 31 больного в возрасте от 18 до 60 лет с бронхиальной астмой было продемонстрировано влияние теофиллина на количество ($B_{\text{макс}}$) аденозиновых рецепторов на лимфоцитах периферической крови [19]. Применение препарата теофиллина пролонгированного действия (теопэка) в течение 3 нед. привело у 20 больных (69 усл. %) к увеличению числа A_2 -аденозиновых рецепторов на $61,4 \pm 6,9\%$ и у 11 больных (30 усл. %) – к снижению числа A_1 -аденозиновых рецепторов на $29,6 \pm 4,5\%$. В результате отношение количества A_1 -рецепторов к количеству A_2 -рецепторов ($A_1 B_{\text{макс}} / A_2 B_{\text{макс}}$) снижалось. Таким образом, терапия теофиллином уменьшала выраженность нарушения в соотношении подклассов аденозиновых рецепторов, обнаруженных у взрослых больных бронхиальной астмой. Это сопровождалось увеличением ФЖЕЛ и ПСВ. При этом оказалось, что чем больше исходные показатели ФВД, тем меньше их прирост на фоне лечения теофиллином. Выявлена также обратная корреляция эффективности терапии с тяжестью заболевания. Наилучший эффект от применения теофиллина отмечался у больных с атопической формой бронхиальной астмы, что, по-видимому, обусловлено более легким течением заболевания при таком клиническом варианте.

Действие теофиллина на аденозиновые и глюкокортикоидные рецепторы изучено и у детей [11, 13]. У 34 детей с бронхообструктивным синдромом, в том числе 18 больных бронхиальной астмой и 16 пациентов с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями, в течение 2-4 нед. применялся препарат теофиллина пролонгированного действия Теотард (KRKA, Словения). У всех детей проводилось исследование клинического статуса, гемограммы, газового состава и кислотно-щелочного состояния крови, функции внешнего дыхания (ФВД), определение концентрации теофиллина в плазме крови, числа мест связывания ($B_{\text{макс}}$) и константы диссоциации для A_1 -, A_2 -аденозиновых и глюкокортикоидных рецепторов лимфоцитов периферической крови.

На фоне применения теофиллина (Теотарда) у детей происходили статистически достоверные изменения со-

стояния рецепторного аппарата: снижение отношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ (в среднем с 0,33 до 0,25) за счет увеличения концентрации A_2 -рецепторов (в среднем с 0,28 до 0,35 нмоль/мг) и тенденции к уменьшению концентрации A_1 -рецепторов (в среднем с 85 до 75,65 фмоль/мг) [15, 17]. Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению концентрации глюкокортикоидных рецепторов (в среднем с 0,28 до 0,31 фмоль/мг) [14]. Снижение отношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ происходило у 73,7%, увеличение концентрации A_2 -рецепторов — у 73,7; уменьшение концентрации A_1 -рецепторов — у 78,9 % больных. Это сопровождалось статистически достоверным уменьшением клинических симптомов бронхообструкции и улучшением показателей ФВД. В частности, клиническая выраженность бронхообструктивного синдрома уменьшилась у 93,8% детей. Отмечалось статистически значимое увеличение MOC_{50} и MOC_{75} , отражающих обструкцию мелких бронхов, и отчетливая тенденция к увеличению $ОФВ_1$, $ПСВ$ и MOC_{25} . Выявлена корреляционная зависимость между увеличением количества A_2 -рецепторов ($A_2V_{\text{макс}}$) и возрастанием $ОФВ_1$, между уменьшением количества A_1 -рецепторов ($A_1V_{\text{макс}}$) и возрастанием $ОФВ_1$ и между снижением отношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ и возрастанием $ОФВ_1$.

По окончании курса лечения препаратом теофиллина на основании данных клинических, функциональных и лабораторных исследований была проведена оценка эффективности терапии. В результате все дети, получавшие теофиллин, были разделены на две группы.

I группу составили больные (20 детей), у которых отношение количества A_1 -рецепторов к количеству A_2 -рецепторов ($A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$) было изначально высоким (более 0,31). У данных пациентов теофиллин показал очень хорошую эффективность. Под этим подразумевалось исчезновение клинических симптомов бронхиальной обструкции, улучшение ФВД, прирост показателя $ОФВ_1$ не менее 10%, статистически значимое снижение отношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ на лимфоцитах периферической крови.

Во II группу вошли больные (14 детей), у которых исходное отношение $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ было низким (менее 0,31). У них получен удовлетворительный эффект терапии теофиллином, а именно: сохранялись остаточные явления бронхиальной обструкции. Несмотря на увеличение показателей ФВД, прирост $ОФВ_1$ составлял менее 10%, отношение $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ рецепторов лимфоцитов периферической крови существенно не менялось.

По этим данным [8, 9, 12], предпочтительным является назначение препарата теофиллина детям с высоким отношением A_1/A_2 , т.е. тем пациентам, у которых нарушение аденозиновой рецепции является основным патогенетическим звеном бронхообструкции. У детей с отношением A_1/A_2 ниже 0,31 эффективность терапии теофиллином значительно меньше. Таким образом, определение отношения A_1/A_2 позволяет до начала терапии с высокой вероятностью прогнозировать результат лечения теофиллином и осуществлять рациональный выбор варианта фармакотерапии бронхообструктивного синдрома.

В заключение следует отметить, что полученные в последнее время новые данные о механизме действия теофиллина весьма актуальны и имеют большое практическое значение для разработки дифференцированных подходов к назначению его препаратов и совершенствования терапевтической тактики.

Abstract

Theophylline is widely used in patients with reversible obstruction in clinical practice. Its main actions are smooth muscle relaxation (i.e., bronchodilation) and suppression of the response of the airways to stimuli (i.e., non-bronchodilator prophylactic effects). The action of theophylline is mediated by the inhibition of isozymes of phosphodiesterase while non-bronchodilator prophylactic actions are probably mediated through one or more different molecular mechanisms. Theophylline sustained action capsules which were created in seventies-eighties allowed to high efficacy and safety of long-term therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.Г. Влияние теофиллина на состояние глюкокортикоидной рецепции у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992. — 22 с.
2. Аллергические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина, Т.С. Соколовой. — М., 1986.
3. Белоусов Ю.Б., Лукьянов С.В., Середа Е.В. и др. Пуриновые и глюкокортикоидные рецепторы у детей с бронхиальной астмой и хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом. // Пульмонология. — 1999. — № 2. — С. 30-35.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М., 1997. — 530 с.
5. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М., 1996. — 176 с.
6. Валентинович А.А., Витебский Е.М. Диффузный гломерулонефрит у детей. — Л., 1973. — 192 с.
7. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. — Л., 1989. — 320 с.
8. Духанин А.С., Лукьянов С.В., Середа Е.В., Белоусов Ю.Б. Фармако-биохимический подход к назначению препаратов теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2002. — С. 142.
9. Духанин А.С., Лукьянов С.В., Середа Е.В. и др. Оптимизация показаний к терапии препаратами теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом // Фарматека. — 2001. — № 6. — С. 30-34.
10. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. — М., 1991. — 444 с.
11. Лукьянов С.В., Духанин А.С., Белоусов Ю.Б. и др. Аденозиновая рецепция у детей с бронхиальной астмой и влияние на нее терапии теофиллином // Клиническая фармакология и терапия. — 1999. — № 5. — С. 12-14.