

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИЯВЛЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ КСАНТИНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ



Мурланова Катерина Сергіївна,
kmurlanov@ukr.net

Мурланова К. С.¹, Голопиho Л. І.¹, Ніженковська І. В.¹, Дзюба О. Л.², Руднєв О. О.²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2, м. Київ, Україна

Ключові слова: похідні ксантинів, кардіотоксичність, бронхіальна астма, діти

Вступ. Бронхіальна астма (БА) у дітей залишається актуальною медико-соціальною проблемою, оскільки за даними епідеміологічних досліджень її поширеність у світі серед дорослих становить від 1 до 18 %, а серед дитячого населення – від 5 до 10 % [1–4]. Лікування БА проводиться у відповідності до Наказу МОЗ України № 767 від 27.12. 2005 року – Протоколу діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей. Згідно цього наказу для лікування БА у дітей використовують препарати, які можна поділити на 2 великі групи: засоби базисної (підтримуючої, протизапальної) терапії та симптоматичні [5].

Препарати теофіліну застосовуються при БА як бронхолітики в якості симптоматичної терапії (короткої дії), пролонгованої дії (теофілін) в комбінації із інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІГКС) – в якості базисної терапії на III – IV ступенях БА (при неможливості або неефективності пролонгованої дії β_2 -агоністів), при тяжких загостреннях БА в умовах стаціонару показано парентеральне введення.

Препарати ксантинів також застосовуються в клінічній практиці при обструктивних захворюваннях органів дихання, однак в рекомендаціях національних і міжнародних стандартів з діагностики та лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень і БА дані лікарські засоби (ЛЗ) займають обмежене місце в числі бронхолітиків. Таке обережне ставлення до препаратів ксантинового ряду пов'язане з підвищеним ризиком розвитку важких побічних ефектів, особливо при застосуванні неретардних форм, необхідністю ретельного моніторингу їх концентрації в сироватці крові та відсутності, в більшості випадків, можливості проведення такого моніторингу.

Найбільше значення при застосуванні ксантинів має вірогідність розвитку кардіотоксичності даної групи препаратів. Електрокардіографічні зміни інтервалу Q-T характеризується порушенням іонообміну, що зачіпає головним чином калієві, натрієві та кальцієві токи і може як збільшувати, так і зменшувати час реполяризації шлуночків та може призводити до електрофізіологічної неоднорідності і створювати передумови до розвитку шлуночкових тахікардій та раптової смерті [6, 7]. Інтервал Q-T вказує на тривалість деполяризації і реполяризації шлуночків. Деполяризація і реполяризація викликається трансмембранним іонообміном (наприклад, вхідні деполяризуючі токи в основному проходять через Na^+ та Ca^{2+} -канали, а вихідні реполяризуючі токи – через канали K^+). Подібні процеси в клітині називають потенціалом дії [8].

Подовження інтервалу Q-T може призвести до порушення ритму за механізмом рієнтри. Клінічно даний синдром проявляється синкопальними нападами, наявністю випадків раптової смерті нез'ясованої етіології. Аритмія типу “пірует” – це форма поліморфної шлуночкової тахікардії з характерними змінами комплексу QRS, яка часто зустрічається при подовженні інтервалу Q-T [6].

Метою даного дослідження є підвищення безпеки застосування похідних ксантинів у дітей при лікуванні БА шляхом виявлення та проведення порівняльного аналізу явища кардіотоксичності даної групи препаратів.

Матеріали та методи дослідження. Було досліджено та статистично опрацьовано 40 медичних карток стаціонарних хворих БА віком від 4 до 15 років, що знаходилися

на лікуванні в Київській міській дитячій лікарні №2. 32 хворих (80,0%) мали основний діагноз БА, стадія загострення, дихальна недостатність першого ступеня на основі даних результатів клінічних та лабораторних досліджень. Серед даних хворих другий ступінь тяжкості БА встановлений у 2 (5,0%), третій ступінь у 7 (17,5%), четвертий – у 4 пацієнтів (10,0%). 8 хворих (20,0%) хворих мали рецидивуючий обструктивний бронхіт, період загострення. Супутній діагноз алергічний риніт мали 24 пацієнти (60,0%), дискінезію жовчовивідних шляхів – 3 дитини (7,5%), атопічний дерматит – 2 дитини (5,0%), гостру респіраторну вірусну інфекцію – 2 дитини (5,0%) та дизгідроз шкіри стопи – 1 дитина (2,5%). Найявністю супутніх захворювань у даних дітей вимагало включення в схему лікування додаткових препаратів.

Серед обстежених дітей було відібрано 30 дітей, яким застосовували похідні ксантинів у комплексній терапії БА або рецидивуючого обструктивного бронхіту: 20 дітям призначався теофілін, а 10 дітям – доксофілін (таблиця 1).

За віком обстежені були розподілені на дві групи: до першої увійшли – діти від 4 до 7 років (10 дітей), до другої – діти від 8 до 15 років (20 дітей) (таблиця 2). Розподіл дітей на 2 вікові групи зумовлений різними віковими нормами коригованого інтервалу Q-T (QTc), який визначали при дослідженні ЕГК даних пацієнтів.

При обстежені 30 дітей віком від 4 до 15 років було виявлено, що кількість дітей другої вікової групи (8–15 років) перевищує в 2 рази кількість дітей першої вікової групи (4–7 років).

З метою дослідження гендерного розподілу пацієнтів кожну вікову групу було розподілено за статтю (таблиця 3).

До першої вікової групи були віднесені 10 дітей (6 хлопчиків та 4 дівчинки). До другої вікової групи – увійшли 20 дітей (17 хлопчиків та 3 дівчинки). Аналіз наведених в таблиці даних свідчить, що в одній і в другій віковій групі переважали пацієнти чоловічої статі, що співпадає з літературними даними епідеміології БА про вищу захворюваність БА серед хлопчиків [9].

Особливості супутньої терапії на тлі застосування похідних ксантинів

Препарати супутньої терапії		Препарати похідних ксантинів	
		Група дітей, які отримували теофілін	Група дітей, які отримували доксофілін
Адренергічні препарати для інгаляційного застосування (в тому числі комбіновані ЛЗ)	Фенотерол + іпратропію бромід (комбінований препарат)	11 (55%)	7 (70%)
	Сальбутамол	7 (35%)	2 (20%)
	Сальметерол + Флутиказон (комбінований препарат)	3 (15%)	
ІГКС	Флутиказон	20 (100%)	10 (100%)
	Будесонід	1 (5%)	1 (10%)
	Бетаметазон	1 (5%)	
	Бекламетазон	1 (5%)	
Муколітичні ЛЗ	Амброксол	17 (85%)	4 (40%)
Антигістамінні препарати	Ацетилцистеїн	3 (15%)	
	Дезлоратадин	7 (35%)	4 (40%)
	Лоратадин	2 (10%)	
Антибіотики	Цефотаксим	5 (25%)	2 (20%)
	Азитроміцин	2 (10%)	
	Цефтазидим	1 (5%)	
	Цефтібутен	1 (5%)	
	Цефтриаксон	1 (5%)	

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів залежно від захворювання та препаратів вибору

Захворювання	Кількість дітей залежно від препаратів вибору	
	Теофілін	Доксофілін
БА	16 (53,3%)	6 (20,0%)
Рецидивуючий обструктивний бронхіт	4 (13,3%)	4 (13,3%)
Всього	20 (66,6%)	10 (33,3%)

Таблиця 2

Розподіл обстежених пацієнтів за віком

Препарати похідні ксантинів	Вікові групи дітей (кількість дітей)	
	4–7 років	8–15 років
Теофілін	6 (20,0%)	14 (46,6%)
Доксофілін	4 (13,3%)	6 (20,0%)
Всього	10 (33,3%)	20 (66,6%)

Таблиця 3

Розподіл хворих пацієнтів за статтю

Вікові групи дітей	Розподіл за статтю (кількість дітей)	
	Хлопчики	Дівчата
4–7	6 (20,0%)	4 (13,3%)
8–15	17 (56,6%)	3 (10,0%)
Всього	23 (76,6%)	7 (23,3%)

Теофілін (неофілін) призначали у добовій дозі 5,0 – 8,7 мг/кг, розділений на два прийоми, середня тривалість застосування становила 9 (8,95) діб. Доксофілін (аерофілін) призначався у добовій дозі до 18 мг/кг, розділений на два прийоми, середня тривалість застосування становила 7,7 діб. Супутня терапія включала адренергічні препарати для інгаляційного застосування (100,0%) та ІГКС (100,0%), муколітичні засоби (80,0%), антигістамінні препарати (43,3%) та антибіотики (40%) (таблиця 4).

Таблиця 4

Отже, стаціонарна базисна терапія хворих на БА в періоді загострення та терапія супутніх захворювань призначалась адекватно відносно до державних стандартів.

До контрольної групи було відібрано 10 дітей, які не отримували препарати похідні ксантинів у комплексній терапії БА: 4 дитини віком 4–7 років і 6 дітей віком 8–15 років (усі хлопчики).

Для визначення кардіотоксичності похідних ксантинів (теофіліну, доксофіліну) при лікуванні БА у дітей нами було вивчено електрокардіографічні характеристики: інтервалу Q-T та QTc.

Діагностичне значення інтервалу Q-T досліджується при різній кардіальній патології з другої половини 70-х років, коли виникли гіпотези відносно зв'язку вродженого або набутого (як побічна дія ЛЗ) подовження інтервалу Q-T з появою у хворих шлуночкових порушень ритму та випадків раптової кардіальної смерті. Інтервал Q-T (від початку зубця Q до кінця зубця T) – електрична систола серця. Даний інтервал відповідає проміжку часу, протягом якого шлуночки знаходяться в електрично активному стані. Тривалість електричної систоли серця змінюється разом із зміною ЧСС. Тривалість інтервалу Q-T залежить від віку (з віком Q-T інтервал подовжується) та ЧСС (обернено пропорційно).

Для об'єктивної оцінки інтервалу Q-T в наш час користуються коригованим (з поправкою на ЧСС) інтервалом Q-T (QTc), що визначається за формулами Базета та Фредеріка [10].

В нормі коригований інтервал QTc не повинен перевищувати 470 мс у дітей. В середньому, верхня межа норми у дітей 4–7 років складає 460 мс, у 8–15 років – 480, старше 15 років – 500 мс [8]. Відомо, що подовження інтервалу Q-T небезпечно розвитком фатальних аритмій та фібриляції шлуночків.

Результати дослідження. При дослідженні 30 ЕКГ дітей, яким застосовували ЛЗ похідні ксантинів було вияв-

лено подовження інтервалу Q-T у 56,6% пацієнтів (30% у дітей віком від 4 до 7 років та 26,6% у дітей віком від 8 до 15 років), що може бути маркером кардіотоксичності даних препаратів який збільшує ризик виникнення небезпечних для життя аритмій та раптової смерті (таблиці 5, 6).

Було виявлено, що діти 4–7 років, яким застосовували теофілін та доксофілін мали збільшені показники інтервалу Q-T порівняно з дітьми, які не отримували ЛЗ похідних ксантинів (відповідно $p < 0,05$ та $p > 0,1$). Проте значення інтервалу QTc, який залежить від ЧСС індивідуального хворого не перевищував норму у жодній підгрупі.

Було виявлено, що діти 8–15 років, які отримували доксофілін мали вищий показник інтервалів Q-T та QTc (відповідно $p < 0,01$ та $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Отримані результати свідчать про подовження інтервалу Q-T у 12 хворих (60%), що застосовували теофілін у комплексній терапії БА та 5 хворих (50%), до фармакотерапії яких входив доксофілін (згідно медичних карток стаціонарних хворих) (рис. 1). Дані результати вказують на зміни з боку кардіоваскулярної системи, що можуть бути результатом впливу ЛЗ похідних ксантинів.

Доксофілін показав порівняно з теофіліном більш високий ступінь безпеки: на 10% менше випадків подовженого інтервалу Q-T порівняно з групою дітей, що застосовувала теофілін. Варто зазначити, що QTc не перевищував норму в жодній групі.

У контрольній групі подовження інтервалу Q-T спостерігалось лише у 2 дітей (20%), що може бути результатом впливу гіпоксії або інших груп ЛЗ (рис. 2) [7].

Висновки. 1. Застосування ЛЗ похідних ксантинів у комплексній терапії БА у дітей доцільно проводити із урахуванням кардіотоксичності, як можливого побічного явища терапії. Пацієнтам, на тлі лікування БА, необхідно періодично контролювати стан серцево – судинної системи.

Таблиця 5

Показники ЕКГ хворих дітей віком 4–7 років

Група дітей	Кількість дітей	Показники ЕКГ			
		ЧСС, уд/хв	Q-T	QTc, мс	QTc (норма), мс
Діти, які отримували теофілін	6	86,83±6,23	0,34± 0,01 $p < 0,05$	406,81±9,86 $p < 0,05$	460,00
Діти, які отримували доксофілін	4	97,00±2,80	0,33±0,01 $p > 0,1$	416,38±6,45 $p < 0,001$	460,00
Діти, які не отримували похідних ксантинів	4	92,25±4,95	0,31±0,01	385,36±1,73	460,00

Примітка. p – достовірність різниці показників основних та контрольної груп

Таблиця 6

Показники ЕКГ хворих дітей віком 8–15 років

Група дітей	Кількість дітей	Показники ЕКГ			
		ЧСС, уд/хв	Q-T	QTc, мс	QTc (норма), мс
Діти, які отримували теофілін	14	81,28±4,09	0,35±0,01	410,06±9,33 $p < 0,01$	480,00
Діти, які отримували доксофілін	6	75,33±3,86	0,36±0,01 $p > 0,1$	413,86±6,70 $p < 0,001$	480,00
Діти, які не отримували похідних ксантинів	6	71,16±5,88	0,35±0,01	378,17±4,11	480,00

Примітка. p – достовірність різниці показників основних та контрольної груп

2. Показники кардіотоксичності (подовження інтервалу Q-T) ЛЗ похідних ксантинів при лікуванні БА у дітей є високими і становлять 56,6% (проти 20% у контрольній групі). Потрібно по можливості уникати використання препаратів похідних ксантинів у дітей із серцево – судинними захворюваннями. Це стосується як препаратів теофіліну, так і препаратів доксофіліну.

3. Доксофілін показав порівняно з теофіліном більш високий ступінь безпеки. (на 10% менше випадків подо-

вженого інтервалу Q-T порівняно з групою дітей, що застосовувала теофілін).

4. У клінічних ситуаціях, які вимагають призначення теофіліну, слід рекомендувати його заміну на доксофілін, зважаючи на його меншу кардіоваскулярну токсичність, оскільки вибір ефективної та безпечної фармакотерапії БА покращує ефект лікування та запобігає ризику розвитку тяжких станів пацієнтів.

Рецензент: член-кор. НАН та НАМН України,
д.мед.н., професор Чекман І.С.

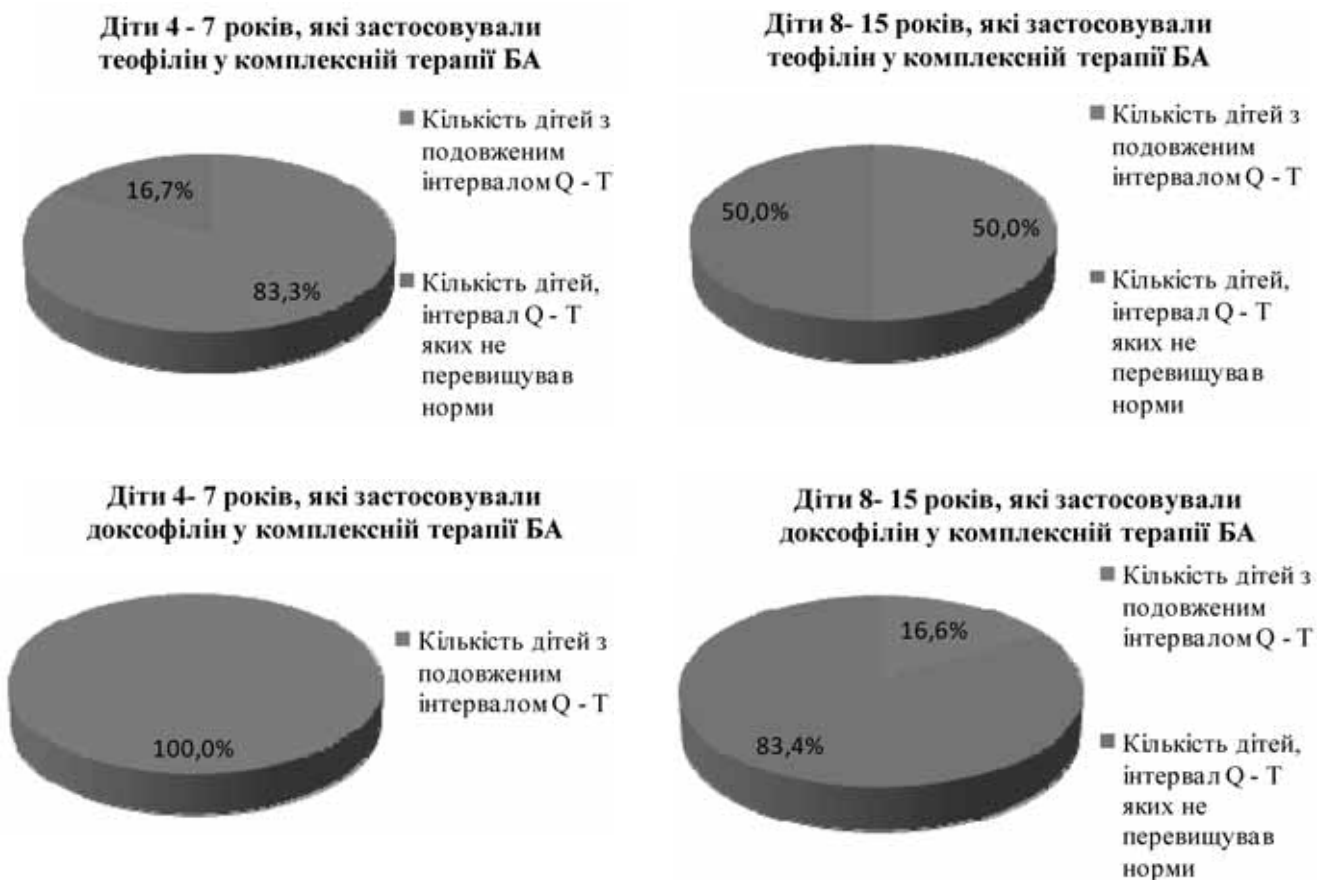


Рис. 1. Подовження інтервалу Q-T обстежених дітей при застосуванні препаратів похідних ксантинів



Рис. 2. Подовження інтервалу Q-T в контрольній групі

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз дитячої алергологічної служби в Україні у 2010 році. – К.: МОЗ України, 2010. – 9 с.
2. Ласиця О. І. Алергологія дитячого віку / О. Л. Ласиця, Т. С. Ласиця, С. М. Недельська. – К.: Книга плюс, 2004. – 367 с.
3. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2011) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2011.pgf.
4. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2009.pgf
5. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/>
6. Синдромы удлинения и укорочения интервала Q – T. Часть 1. / Hiroshi Morits, Jiashin Wu, Douglas P. Zipes // *Therapia*. – 2008. – № 10 (30). – С. 10 – 20.
7. Синдромы удлинения и укорочения интервала Q – T. Часть 2. / Hiroshi Morits, Jiashin Wu, Douglas P. Zipes // *Therapia*. – 2008. – № 11 (31). – С. 10 – 17.
8. Кардіологія дитячого та підліткового віку: Наук.-практ. посіб. / П.С. Моцин, Ю.В. Марушко, С.О. Бабко та ін.; За ред. П.С. Моцича, Ю.В. Марушка. – К.: Вища шк., 2006 – 422с.
9. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children (Cochrane Library 2009) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.thecochranelibrary.com>
10. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, Н.С. Кисляк. “Медицина”, 1979 – 624с.

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ВЫЯВЛЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ
ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Мурланова К. С.¹, Голопыхо Л. И.¹,
Нижнековская И. В.¹, Дзюба О. Л.², Руднев А. А.²

¹ Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

² Киевская городская детская клиническая
больница № 2, г. Киев, Украина

Резюме. В работе предложено решение актуальной научно-практической задачи современной фармакологии: повышение безопасности использования производных ксантинов у детей при лечении бронхиальной астмы путем проведения сравнительного анализа явления кардиотоксичности данной группы препаратов.

Ключевые слова: производные ксантинов, кардиотоксичность, бронхиальная астма, дети.

**CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF THE XANTHINE
DERIVATIVES CARDIOTOXICITY
IN THE PEDIATRIC ASTHMA TREATMENT**

K. Murlanova¹, L. Golopikho¹, I.
Nizhenkovska¹, O. Dzyuba², O. Rudnev²

¹ Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Children's Clinical Hospital No 2,
Kyiv, Ukraine

Summary. The paper presents the solution of actual scientific and practical problem of modern pharmacology: the improvement of the safety of xanthine derivatives in the pediatric asthma treatment by identifying and conducting comparative analysis of the cardiotoxicity of this group of drugs.

Key words: xanthine derivatives, cardiotoxicity, asthma, children