

REFERATE GENERALE

ROLUL METILXANTINELOR ÎN TRATAMENTUL BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE

THE ROLE OF METHYLXANTINES IN THE TREATMENT OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Rezumat

Metilxantinele sunt cele mai vechi medicamente, utilizate pe larg în tratamentul sindromului bronho-obstructiv, având acțiune benefică asupra permeabilității bronhiilor, ventilației pulmonare, hemodinamicii și metabolismului gazos. Cu introducerea anticolinergicilor și β_2 -agoniștilor în practica medicală, metilxantinele au devenit medicamente de linia a doua. Odată cu descoperirea acțiunii antiinflamatorii a teofilinei a început iarăși să crească interesul față de acest medicament și a apărut necesitatea de investigații noi ale oportunității terapiei bronhopneumopatiei cronice obstructive cu metilxantine.

Sergiu MATCOVSCHI¹, Eudochia ȚERNĂ²
*Catedra Medicină internă nr. 5, Universitatea de Stat de
 Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

¹ – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

² – asistent universitar

Summary

Methylxanthines are the most old-time medicaments used in a great detail for treating bronchial obstructive syndrome, which have a beneficial effect to the bronchial permeability, pulmonary ventilation, hemodynamic and gases metabolism. By introducing anti-

cholinergic agents and β_2 agonists in medical practice, methylxanthines became medicaments of second class. Once, with the discovering of antiinflammation action of theophyllines the interest for these medicaments began to increase and as a result has appeared the necessity for new investigation of opportunities therapy of chronic obstructive pulmonary disease with methylxantines.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO), caracterizată prin obstrucția ireversibilă sau numai parțial reversibilă a căilor aeriene, reprezintă o cauză majoră, în continuă creștere, de morbiditate cronică și de mortalitate în întreaga lume [12].

Farmacoterapia BPCO vizează mai multe obiective: bronhodilatația, facilitarea expectorației, reducerea inflamației, combaterea infecției. Medicația bronhodilatatoare are un rol esențial în tratamentul BPCO [12]. Ea este administrată fie în funcție de necesitate, pentru a combate persistența sau agravarea simptomelor, fie pe bază regulată pentru prevenirea și reducerea simptomelor. Bronhodilatatoarele sunt de mare folos pentru ameliorarea simptomelor, în special la pacienții la care efectul este prompt [29].

Medicamentele bronhodilatatoare aplicate în mod curent în tratamentul BPCO sunt: β_2 -mimeticele, anticolinergicele și metilxantinele. Alegerea depinde de disponibilitatea medicamentului și de răspunsul pacientului. S-a demonstrat că toate categoriile de bronhodilatatoare pot ameliora simptomatologia și pot mări capacitatea de efort, chiar și în cazurile când nu produc modificări semnificative în permeabilitatea bronhiilor [24]. Tratamentul obișnuit cu bronhodilatatoare cu efect de scurtă durată este mai ieftin, dar mai puțin convenabil decât tratamentul cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune [27].

Metilxantinele sunt cele mai vechi medicamente, utilizate pe larg în tratamentul sindromului bronhoobstructiv. Cu toate acestea, mecanismele de acțiune prin care ele influențează benefic evoluția BPCO rămân și în prezent insuficient

cunoscute, iar opiniile autorilor privind oportunitatea tratamentului BPCO cu metilxantine sunt controversate.

Scurt istoric

Metilxantinele sunt utilizate în medicină timp de aproximativ 70 de ani. Teofilina (1,3-dimetilxantină) este un alcaloid natural, extras pentru prima dată de biologul german Albrecht Kossel în 1888 din frunze de ceai. Medicamentul a fost identificat chimic în anul 1896 și a fost sintetizat de alt savant german, Wilhelm Traube. După structură și mecanismul de acțiune acest preparat se aseamănă cu cofeina. În anul 1922 S. Hirsch a demonstrat efectul bronhodilatator al teofilinei pe trei pacienți cu astm bronșic și in vitro, confirmând rezultatele obținute cu un an înainte de D. Macht și G.C. Ting in vitro. Mai târziu a fost sintetizată aminofilina, care prezintă o sare solubilă etilen diaminică a teofilinei, ce se absoarbe ușor și poate fi administrată intravenos, iar G.R. Hermann și col. au raportat în anul 1937 despre eficacitatea înaltă a ei în tratamentul astmului bronșic cu evoluție severă [2].

În anii 1970-1980 în practica medicală au fost introduse formele retard de metilxantine, ceea ce a permis optimizarea eficacității și sporirea siguranței tratamentului cu aceste medicamente, iar popularitatea lor a crescut.

Dar, odată cu introducerea anticolinergicilor și a β_2 -mimeticelelor, în practica medicală rolul metilxantinelelor a scăzut. Ghidurile Societății Toracice Britanice (British Thoracic Society) [4], Institutului Național de Excelență Clinică (National Institute of Clinical Excellence) [23], GOLD [12] și altele privind tratamentul BPCO, precum și unii autori [26], consideră

metilxantinele ca medicamente de linia a doua și recomandă recurgerea la ele doar în BPCO severă, atunci când sunt ineficiente anticolinergicele și β_2 -mimeticele. F.S.F. Ram [25] consideră că această atitudine față de metilxantine se explică prin proprietățile lor bronhodilatatoare și nonbronhodilatatoare în tratamentul BPCO. În altă publicație [16] recurgerea la teofilină și alte metilxantine este recomandată în acutizarea BPCO, în caz de ineficacitate a altor medicamente cu acțiune bronhodilatatoare, iar formele de administrare intravenoasă sunt binevenite pentru tratamentul pacienților spitalizați.

Mecanisme de acțiune

Mecanismul acțiunii metilxantinelor se explică prin inhibiția fosfodiesterazei, ceea ce creează condiții pentru acumularea de AMPc (adenozinmonofosfat ciclic), prin blocarea receptorilor purinici (adenozinici) și prin inhibiția transportului ionilor de calciu prin membranele celulare. Aceste preparate relaxează musculatura bronșică și înlătură bronhospasmul [18].

Pe lângă bronhodilatație, metilxantinele stimulează centrul respirator [25], ameliorează clearance-ul muco-ciliar, dilată arteriolele pulmonare și scad presiunea din circuitul mic, au proprietăți cardiotonice și diuretice, pot ameliora funcția musculaturii respiratorii atât la subiecții sănătoși, cât și la cei cu BPCO și mărește contractilitatea diafragmului, în special în condiții de hipoxie sau de oboseală musculară [17].

Deși sunt bronhodilatatoare relativ slabe, iar beneficiile mecanice nu sunt demonstrate pe deplin, se observă totuși o creștere a capacității de efort și o ameliorare a stării generale în urma administrării lor [9].

Un avantaj al teofilinei este faptul că administrarea per os sau intravenoasă a preparatului poate dilata căile respiratorii mici, ceea ce contribuie la micșorarea hiperinflației pulmonare și la reducerea dispneei. Aceste efecte ale preparatului au fost demonstrate în studiul efectuat de H. Chrystyn și col. [6] pe 33 pacienți cu BPCO în remisiune. Teofilina în doză ce asigură concentrația serică de 15-20 mg/l a mărit volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS) doar cu 13 % (130 ml), dar aceasta a fost suficientă pentru a micșora volumul rezidual de la 1,84 până la 0,67 l. Micșorarea hiperinflației pulmonare, inclusiv a volumului rezidual, contribuie la diminuarea travaliului respirator, la optimizarea funcției diafragmului și a mușchilor respiratorii și, în consecință, la ameliorarea simptomaticei. Dilatarea căilor respiratorii mici este mai dificil de realizat prin recurgerea la medicamentele în formă inhalatorie [1].

F.S.F. Ram [25], trecând în revistă lucrările ce țin de studiul acțiunii teofilinei în BPCO, constată că în 15 publicații autorii au remarcat creșterea VEMS-ului după administrarea medicamentului, iar în 12 dintre ele s-a mărit și capacitatea vitală forțată, în medie cu 210 ml. Pe lângă această acțiune, teofilina sporește ventilația de repaus/minut și ameliorează indicele consumului maximal de oxigen/min (VO_{2max}) [11]. În alte studii a fost demonstrată acțiunea benefică a teofilinei asupra gazelor sanguine în BPCO, mărirea presiunii parțiale a O_2 și micșorarea presiunii parțiale a CO_2 în sângele arterial [22]. Conform datelor R.A. Matthey [20], teofilina administrată per os și aminofilina administrată intravenos ameliorează circulația sanguină în BPCO prin mărirea debitului cardiac, a fracției de ejeție a ventriculului drept și a celui stâng și micșorează rezistența vasculară pulmonară și presiunea din artera pulmonară. E. Mulloy și W.T. McNicholas [21] au demonstrat că teofilina îmbunătățește semnificativ metabolismul

gazos în repaus, la efort fizic și în timpul somnului la pacienții cu BPCO.

În studiul nostru, efectuat pe un lot de 25 pacienți cu BPCO, am constatat că teofilina (Spophyllin Retard, produs de compania farmaceutică Slovakofarma, Slovacia) administrată per os câte 1 tabletă (250 mg) de 2 ori/zi, timp de 3 săptămâni mărește VEMS-ul, capacitatea vitală, debitul expirator mediu între 25% și 75% din capacitatea vitală, debitul expirator maxim instantaneu la 50% și 75% din capacitatea vitală, micșorează volumul rezidual, raportul volumului rezidual față de capacitatea pulmonară totală, presiunea din artera pulmonară și nu modifică capacitatea pulmonară totală și debitul cardiac (acest indice are o tendință spre majorare) [30].

S. Teramoto [28] consideră că teofilina este un remediu eficient de tratament al BPCO. Dar există și alte opinii. N. Duffy și col. [10] notează că teofilina administrată intravenos influențează modest simptomele, numărul de spitalizări, balanța acido-bazică și funcția pulmonară (VEMS-ul și gazele din sângele arterial) la bolnavii cu BPCO, iar după părerea lui R.G. Barr și col. [3] valoarea teofilinei în tratamentul exacerbărilor BPCO este minoră.

Efectele teofilinelor orale asupra acutizărilor și mortalității din BPCO sunt incerte, existând puține studii randomizate, proiectate adecvat, pentru a avea capacitatea de evaluare a acestor obiective [19].

Posologie

Este bine cunoscut faptul că acțiunea bronhodilatatoare a teofilinei sporește odată cu doza și se manifestă maximal la concentrația preparatului în sânge mai mare de 10 mg/l. Depășirea valorii de 20 mg/l a acestui indice duce la sporirea riscului de efecte adverse. În așa fel, indicele terapeutic recomandat este de 10-20 mg/l [1]. Alți autori consideră că pentru a obține efect terapeutic este suficientă și o concentrație în sânge mai mică – de 5-13 mg/l [5]. Efectele secundare, precum insomnia și nervozitatea, tremurul, pot să apară destul de frecvent când nivelurile teofilinei sunt în limitele terapeutice. Greăța, vomele, diareea, durerile abdominale, cefaleea, tahiaritmii și convulsiile survin numai la niveluri sanguine de peste 20 mg/l [13].

Preparatele orale de teofilină au viteze diferite de eliberare și de absorbție intestinală. Există o extremă variabilitate a vitezelor de absorbție, de degradare și de secreție de la un pacient la altul. Bolnavilor la care, în urma dozelor standard, apar fie fenomene de toxicitate, fie lipsa de răspuns, li se recomandă stabilirea concentrației în sânge a teofilinei [13].

Administrarea parenterală de teofilină este rar indicată în sindroamele cronice obstructive, cu excepția episoadelor de insuficiență respiratorie, când administrarea nu se poate face oral [13].

În tratamentul bolnavilor cu teofilină (aminofilină) se ține cont de farmacocinetica preparatului. Metilxantinele se metabolizează preponderent în ficat. Până la 7-10% din cantitatea administrată a medicamentului se elimină cu urina în stare nemodificată [18]. Doza teofilinei nu necesită să fie schimbată în insuficiența renală, dar ea trebuie scăzută în afecțiunile hepatice. Dozarea atentă a metilxantinelor este o condiție obligatorie a terapiei cu aceste medicamente, în special la bolnavii cu asocieri morbide și cu medicație concomitentă. Toleranța la teofilină este mai mare la fumători, la consumatorii de marijuana și de alcool, la tineri, în dieta hipoglicemică și hiperproteică, la administrarea următoarelor medicamente: fenitoină, rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, isoniazidă, ketoconazol,

isoproterenol. Scad toleranța față de teofilină: vârsta înaintată, obezitatea, dieta hipoproteică, pneumoniile, infecțiile virale acute, insuficiența cardiacă și cea hepatică, stările febrile, cordul pulmonar cronic, hipoxemia arterială, cofeina, eritromicina, cimetidina, ciprofloxacina și alte chinolone, allopurinolul, propranololul, contraceptivele orale, vaccinarea antigripală, verapamilul, nifedipina, tetraciclina, metoprololul, hidrocortisonul, hidroxidul de aluminiu și de magneziu [18].

Descoperiri recente

Interesul față de metilxantine a început să crească în ultimul timp, deoarece s-a demonstrat că teofilina deține și efecte antiinflamatorii în astmul bronșic și BPCO [2]. La pacienții cu BPCO, teofilina în doze mici (< 10 mg/l) reduce numărul total și proporția neutrofilelor în sputa indusă, concentrația de interleukină (IL)-8, răspunsul hemotactic al mieloperoxidazei și al neutrofilelor, ceea ce relevă efectul antiinflamator benefic [8], demonstrat și în alt studiu, după 4 săptămâni de tratament cu teofilină a bolnavilor cu BPCO [30], în acest rezultat însă nu a fost constatat la bolnavii cu această maladie, tratați cu corticosteroizi inhalatorii [15].

Mecanismul de acțiune antiinflamatorie a teofilinei poate fi explicat prin activarea histon-deacetilazelor [7], care este scăzută în BPCO, proporțional cu gradul de severitate al maladii. Teofilina în doze mici nu numai că posedă acțiune antiinflamatorie, dar și potențează efectul antiinflamator al corticosteroizilor inhalatori [14], care este scăzut sau absent la pacienții cu BPCO [15].

Important este că teofilina în doze mici nu manifestă efecte adverse, nu necesită monitorizarea concentrației din sânge și poate fi folosită în tratamentul BPCO de toate gradele de severitate ca medicament antiinflamator și pentru a restabili acțiunea antiinflamatorie a corticosteroizilor inhalatorii [1].

Ținând cont de efectele pozitive ale metilxantinelor și, în primul rând, de acțiunea lor antiinflamatorie, P.J. Barnes [2] consideră că este necesar de a sintetiza un medicament nou, asemănător teofilinei, care ar fi lipsit de efectele adverse ale acesteia.

Concluzii

Metilxantinele, fiind cele mai vechi bronhodilatatoare, rămân și în continuare medicamente de o importanță majoră în managementul BPCO. În pofida efectelor benefice asupra permeabilității bronhiilor, ventilației pulmonare, hemodinamicii și metabolismului gazos, aceste medicamente se află în prezent în umbră [19], iar rolul lor în tratamentul BPCO nu este studiat pe deplin [25]. Sunt necesare investigații noi ale oportunității terapiei BPCO cu metilxantine.

Bibliografie

1. BARNES P.J., STOCKLEY R.A. COPD: current therapeutic interventions and future approaches. *Eur Respir J*, 2005; 25: 1084-1106.
2. BARNES P.J. Theophylline for COPD. *Thorax*, 2006; 61: 742-743.
3. BARR R.G., ROWE B.H., CAMARGO C.A. Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2003; 327: 643-646.
4. British Thoracic Society. British Thoracic Society Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1997; 52: S1-S28.
5. CELLI B.R., MACNEE W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J*, 2004; 23: 932-946.
6. CHRYSTYN H., MULLEY B.A., PEAKE M.D. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airway disease. *BMJ*, 1988; 297: 1506-1510.
7. COSIO B.G., TSAPROUNI L., ITO K., JAZRAWI E., ADCOCK I.M., BARNES P.J. Theophylline Restores Histone Deacetylase

- Activity and Steroid Responses in COPD Macrophages. *J Exp Med*, 2004; 200: 689-695.
8. CULPITT S.V., DE MATOS C., RUSSELL R.E., DONNELLY L.E., ROGERS D.F., BARNES P.J. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 1371-1376.
9. DHEDA K., CRAWFORD A., HAGAN G., ROBERTS C.M. Implementation of British Thoracic Society guidelines for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: impact on quality of life. *Postgrad Med J*, 2004; 80: 169-171.
10. DUFFY N., WALKER P., DIAMANTEA F., CALVERLEY P.M.A., DAVIES L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*, 2005; 60: 713-717.
11. FINK G., KAYE C., SULKES J., et al. Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1994; 49: 332-334.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. MCR VISION, Inc., 2006. – 88 p.
13. INGRAM R.H., HONIG E.G. Bronșita cronică, emfizemul și obstrucția căilor respiratorii. În: Harrison – Principiile medicinei interne. Ed. a II-a în limba română. Vol. 1. București, Ed. Teora, 2001: 1600-1610.
14. ITO K., ITO M., ELLIOTT W.M., COSIO B., CARAMORI G. et al. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1967-1976.
15. LOPPOW D., SCHLEISS M.B., KANNIESS F. et al. In patients with chronic bronchitis a four week trial with inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. *Respir Med*, 2001; 95: 115-121.
16. Management of exacerbations of COPD. *Thorax*, 2004; 59: 131-156.
17. MARSH G.D., MCFADDEN R.G., NICHOLSON R.L., et al. Theophylline delays skeletal muscle fatigue during progressive exercise. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 147: 876-879.
18. MATCOVSCHI C., PROCOPIȘIN V., PARII B. Ghid farmacoterapeutic. – Chișinău, „Tipografia Centrală”, 2006, 1424 p.
19. MIHĂLȚAN F., STOICESCU I.P. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC): noutăți diagnostice și terapeutice. *JAMA-RO*, 2004; 2 (1): 79-80.
20. MATTHAY R.A. Favorable Cardiovascular Effects of Theophylline in COPD. *Chest*, 1987; 92 (suppl): 22S-26S.
21. MULLOY E., MCNICHOLAS W.T. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148: 1030-1036.
22. NEWMAN D., TAMIR J., SPEEDY L., et al. Physiological and neuropsychological effects of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr J Med Sci*, 1994; 30: 811-816.
23. NICE. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*, 2004; 59: i1-i232.
24. PAUL MAN S.F., MCALISTER F.A., ANTHONISEN N.R., SIN D.D. Contemporary Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Applications. *JAMA*, 2003; 290: 2313-2316.
25. RAM F.S.F. Use of Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Examining the Evidence. *Curr Opin Pulm Med*, 2006; 12(2): 132-139.
26. RODRÍGUEZ-ROISIN R. COPD exacerbations - 5: Management. *Thorax*, 2006; 61: 535-544.
27. TASHKIN D.P., COOPER C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*, 2004; 125: 249-259.
28. TERAMOTO S. Effect of sustained release of theophylline on pulmonary physiologic function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2002; 39(4): 414-418.
29. ЛЕЩЕНКО И.В., ЭСАУЛОВА Н.А. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2005, № 3: 101-111.
30. ЦЕРНА Е.И., МАТКОВСКИ С.К. Влияние Теофилина и Сальбутамола на вентиляцию и гемодинамику легких у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. II Конгресс Евроазиатского Респираторного Общества. Сборник трудов конгреса. Санкт Петербург, 2006. – С. 237.