

POZIȚIA TEOFILINEI RETARD ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ A ASTMULUI PEDIATRIC.

UNI-DUR - o nouă teofilină cu eliberare lentă, pentru tratamentul astmului

Nicoleta Bîscă*

REZUMAT

Poziția teofilinei în ierarhia tratamentului astmului trebuie reevaluată, deoarece este tot mai evident faptul că acestea are și alte proprietăți antiastmatice, decât cele bronhodilatatoare; aceste proprietăți se datorează acțiunii antiinflamatoare și imunomodulatoare, care se produc la doze mici de teofilină, cu efecte secundare minime. Studiile clinice numeroase au arătat că teofilina poate fi indusă precoce în tratamentul astmului ca terapie orală în combinație cu doze scăzute de corticosteroidi inhalatori. Această terapie combinată (teofilina cu corticosteroidi inhalatori în doze joase) poate reprezenta în viitor cea mai eficientă și ieftină modalitate de control al astmului.

UNI-DUR este un nou preparat, o teofilină cu eliberare lentă care se administrează în doză unică, o dată pe zi; **UNI-DUR** are o acțiune bronhodilatatoare de lungă durată și este activ în special la pacienții cu astm nocturn.

Un studiu efectuat în Compartimentul de Fiziopatologie respiratorie privind eficiența teofilinei asociată cu doze scăzute de corticosteroidi inhalatori, comparativ cu scheme de tratament care includ doze mari de corticosteroidi administrați pe cale inhalatorie, au arătat că ambele scheme conduc la controlul simptomelor, la copiii cu astm moderat și sever; s-a observat totuși că în grupul de astmatici la care s-a introdus teofilina retard (**UNI-DUR**), deși dozele de steroidi inhalatori au fost mai reduse, s-a obținut o ameliorare semnificativ mai mare a unor parametri funcționali pulmonari (PEF, MEF_{50}). S-a considerat că terapia combinată (teofilină cu doze scăzute de corticosteroidi inhalatori), reprezintă o opțiune mai atractivă și ameliorează rata cost/beneficiu a tratamentului.

Cuvinte cheie: Teofilină, copil, astm.

În astmul cronic **inflamația** căilor aerifere reprezintă mecanismul fiziopatogenic principal, responsabil de instalarea hiperreactivității bronșice și a limitării fluxului de aer, cu expresia lor clinică - simptomele astmatice (wheezing, tuse, scurtarea respirației, dispnee expiratorie cu caracter paroxistic). Infiltratul inflamator, prezent întotdeauna mai ales în formele moderate și severe de astm determină, alături de bronhospasm, apariția tulburărilor obstructive ale ventilației.

Tratamentul antiinflamator recomandat curent în practica pediatrică constă în administrarea **medicației nesteroidiene** în formele ușoare și a **corticoizilor**, mai ales în formele moderate și severe de boală; la acestea din urmă, corticoizii inhalatori se administrează pe o durată lungă de timp, ceea ce ar putea conduce, în unele cazuri, la apariția efectelor secundare sistemice.

Medicația bronhodilatatoare este inclusă în schema de tratament a astmului persistent, având locul ei bine

ABSTRACT

The place of the slow-release theophylline in the pediatric asthma therapeutic strategy

The place of theophylline in the hierarchy of asthma therapy needs to be reevaluated. Theophylline has anti-asthma properties other than bronchodilatation, and these non-bronchodilator effects include anti-inflammatory and immunomodulatory actions. These effects are achievable at lower doses than previously used thus minimizing side effects. The clinical studies have shown that theophylline can be introduced at an earlier stage in the treatment of asthma as an oral baseline therapy in combination with low-dose inhaled steroid. This combination may be the most cost effective way of controlling asthma in the future.

UNI-DUR is a new, sustained-release theophylline; **UNI-DUR** administered once daily has proved to be an effective long-acting bronchodilator in patients with reversible airway obstruction, especially for nocturnal asthma.

The present study was designed to investigate the clinical and functional efficacy of oral s.r. theophylline with low dose of inhaled steroids as compared to high dose of inhaled corticosteroids in moderate to severe childhood asthma. The results showed that both treatment improve asthma control, but the use of theophylline appears to have advantages in terms of PEF and MEF_{50} values increase. The lower cost of theophylline improves the cost/benefit ratio of this treatment modality.

Key words: Theophylline, asthma, child.

definit - prezență clinică și funcțională a mecanismului bronhospastic al obstrucției; reversibilitatea obstrucției bronșice prin rezoluția bronhospasmului obținută după administrarea beta 2 adrenergicelor, face posibilă acțiunea topică a corticosteroidilor inhalatori.

În unele cazuri în care nu se obține o reversibilitate totală sau cel puțin satisfăcătoare după administrarea inhalatorie a substanței bronhodilatatoare (datorită obstrucției severe prin mecanism predominant inflamator), se preferă administrarea pe cale orală a unui medicament din clasa xantinelor.

Teofilina este recomandată în mod curent în ultimul timp ca medicație "controller" în astmul bronșic. Reconsiderarea locului teofilinei în tratamentul astmului se datorează beneficiului terapeutic obținut prin adăugarea teofilinei la pacienții cu forme moderate și severe de astm care necesită doze mari de corticoizi inhalatori, pentru controlul mai eficient al bolii. Studii multicentrice

* Dr. Nicoleta Bîscă - Institutul Clinic de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București, Compartimentul de fiziopatologie respiratorie

comparative efectuate la pacienți cu astm bronșic sever tratați cu corticoizi inhalatori și salbutamol, la care s-a adăugat teofilină, au arătat evoluția favorabilă a acestora prin dispariția mai rapidă a simptomelor, ameliorarea valorii PEF și VEMS și scăderea nevoii de salbutamol, comparativ cu cei la care s-a administrat numai placebo și salbutamol (Rivington R.N. Canada, 1996).

În tensiune cu recomandările ghidului internațional pentru tratamentul astmului bronșic, administrarea teofilinei retard (cu eliberare lentă) este indicată pentru menținerea unui control adecvat al astmului persistent.

Teofilina este un inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei (PDE) și acționează ca relaxant al mușchilor netezi bronșici (efect bronhodilatator) și ca protector împotriva reacțiilor imediate și tardive declanșate după inhalarea alergenilor.

Teofilina este folosită în mod particular în astmul nocturn, acționând prin mecanism de supresie a numărului și funcției celulelor inflamatorii, determinând ameliorarea funcției respiratorii pe durata nopții și inhibarea obstrucției matinale a căilor aerifere, prin diminuarea hiperreactivității bronșice.

Din punct de vedere terapeutic, teofilina este considerată ca medicație de "linia a treia", fiind recomandată în special la astmaticii controlați inadecvat cu doze mari de corticosteroidi inhalatori și beta adrenoceptori agonști inhalatori.

Terapia modernă a astmului recunoaște glucocorticosteroidii inhalatori ca medicație de prima linie, în special în astmul persistent (cronic), dar teofilina începe să fie tot mai frecvent introdusă ca bronhodilatator adițional, mai ales la pacienții al căror astm este insuficient controlat cu medicația convențională. După o perioadă de timp în care a fost aproape uitată, are loc acum reconsiderarea poziției teofilinei în schema de tratament a astmului persistent; această nouă strategie terapeutică se bazează pe studii recente asupra mecanismului de acțiune a acestui medicament care a reprezentat, până nu demult, bronhodilatatorul cel mai frecvent utilizat pentru rezolvarea bronhospasmului.

Mecanismul molecular al acțiunii teofilinei rămâne încă obscur, dar se știe totuși că o parte din acțiunea sa antiastmatică se datorează mecanismului de inhibiție a fosfodiesterazei. În mod particular PDE IV este evidențiată în toate celulele inflamatorii activate de inflamația astmatică. Inhibitorii de PDE IV inhibă eliberarea de mediatori inflamatori (inclusiv citokine) din mastocite, eozinofile, limfocite T, macrofage, celulele epiteliale. Această acțiune inhibitoare se poate datora reducerii genetice a producerii de citokine în aceste celule, probabil prin creșterea concentrației de AMP ciclic. Este posibil ca teofilina să moduleze producția de citokine și prin inhibarea eliberării interleukinei (IL4 - IL5) din celulele TH₂ (Kosmas și col., 1996). Aceste efecte antiinflamatorii ale inhibitorilor de PDE sunt similare cu cele ale glucocorticoidelor. Se sugerează astfel că poate exista o interacțiune sinergică între inhibitorii de PDE sau teofilină și steroizi; acest fapt ar putea fi exploatat clinic, în sensul că demonstrarea efectului teofilinei de potențare a acțiunii antiinflamatorii a steroizilor, ar putea conduce la scăderea dozei de corticosteroidi inhalatori.

Efectele antiinflamatorii sau imunomodulatoare ale teofilinei apar la concentrații plasmatice joase (5 - 10 mg/l), concentrații la care efectul bronhodilatator este slab.

Experiențe clinice în curs au demonstrat efectul aditiv benefic al teofilinei la doze scăzute de corticoizi inhalatori, sugerând necesitatea introducerii precoce a teofilinei în

tratamentul de lungă durată, în special în astmul nocturn dar și, în general, în cazul obstrucțiilor bronșice reversibile.

Teofilina exercită de asemenea un efect aditiv la pacienții tratați cu anticolinergice și simpatomimetice, permițând reducerea dozelor acestora ca și scăderea dozei de corticosteroidi inhalatori.

Pe de altă parte s-a demonstrat evoluția favorabilă la bolnavii cu BPOC insuficient controlați cu beta-adrenoceptori agonști și/sau anticolinergice inhalatorii, la care s-a adăugat teofilina, prin ameliorarea funcției pulmonare, a performanței fizice, deci a calității vieții.

Se pare că opțiunea terapeutică spre introducerea teofilinei în schema de tratament a astmului persistent moderat și sever se bazează pe cercetări recente care au demonstrat efectul imunomodulator al teofilinei retard. Aceste studii au investigat eficacitatea teofilinei retard comparată cu cea a terapiei antiinflamatorii standard (corticosteroidi inhalatori). S-a comparat spre exemplu eficiența tratamentului cu budesonide (800 mcg.) la care s-a adăugat teofilina retard (250 - 375 mg b.i.d.), față de a celui cu doze mari de corticosteroidi inhalatori (budesonide 1600 mcg). Analiza datelor oferite de acest studiu (D.J. Evans, Anglia, 1996) au arătat o creștere comparabilă a VEMS în ambele grupuri, ameliorarea scorului clinic, precum și absența efectelor adverse; în grupul tratat și cu teofilină s-au remarcat efecte benefice exprimate prin scăderea variabilității PEF și a frecvenței exacerbărilor. Nivelul cortizolului plasmatic măsurat la începutul și la sfârșitul studiului reflectă efectul dozelor înalte de corticoizi inhalatori: la pacienții tratați cu budesonide și teofilina nivelul cortizolului plasmatic a rămas constant, spre deosebire de cei care au primit doze duble de budesonide, la care s-a înregistrat supresia concentrației matinale de cortizol plasmatic. Rezultatele studiului conduc la concluzia că ambele scheme de tratament sunt bine tolerate și ameliorează controlul astmului, dar combinația corticosteroidului cu teofilină pare a fi mai avantajoasă (scăderea variabilității PEF și a frecvenței exacerbărilor) fără consecințele nedorite ale unui tratament prelungit cu doze mari de corticosteroidi inhalatori.

Prin urmare efectul benefic al teofilinei de ameliorare a controlului astmului, indică o acțiune dublă a acestui medicament: **antiinflamatoare** și **bronhodilatatoare**. În plus, costul mai mic al tratamentului combinat (teofilină cu doze reduse de corticosteroidi inhalatori), față de cel în care se administrează doze mari de steroizi inhalatori, influențează favorabil rata cost/beneficiu a primei modalități de tratament.

Poziția teofilinei retard în terapia modernă a astmului:

- astm persistent inadecvat controlat prin terapia convențională;
- astm moderat și sever cu reversibilitate parțială la beta 2 adrenergice și care necesită doze mari de corticosteroidi inhalatori;
- astm nocturn;
- astm cronic ușor cu persistența obstrucției distale;
- stadii precoce ale tratamentului de lungă durată al astmului moderat și sever.

Avantajele administrării teofilinei retard:

- administrarea convenabilă: Uni-dur o doză/zi, Theo s.r. de 2 ori/zi.
- complianța crescută la tratament;
- acțiune antiinflamatorie la concentrații serice joase

(efectul teofilinei se produce la doze mici care realizează o concentrație serică de până la 10 mg/l);

- efecte adverse minime (concentrație serică joasă);
- potențează acțiunea corticoidilor inhalatori prin mecanism sinergic cu al glucocorticoizilor;
- permite reducerea dozei de steroid ("sparing effect");
- ameliorează funcția pulmonară și reduce simptomele astmatice la pacienții deja tratați cu doze înalte de corticosteroizi inhalatori și beta 2 agonști;
- poate fi folosit în tratamentul de lungă durată al astmului;
- are efect protectiv asupra reacției astmatice imediate și tardive;
- controlează astmul indus de efort la copii;
- ameliorează scorul clinic;
- are efect protectiv în exacerbările astmului.

În concluzie, **reevaluarea poziției teofilinei în tratamentul astmului persistent** permite utilizarea cu succes a acestui medicament, singur sau în combinație cu corticoizi și/sau bronhodilatatoare, a căror acțiune o favorizează, cu efecte benefice asupra evoluției bolii. Prin urmare, terapia combinată (doze reduse de corticosteroizi inhalatori la care se adaugă teofilina), reprezintă o opțiune mai atractivă și mai convenabilă (ieftină) în formele moderate și severe de astm bronșic ce necesită tratament de lungă durată, comparativ cu schemele care includ doze ridicate de corticosteroizi inhalatori.

UNI-DUR (Schering - Plough) este un nou preparat - o teofilină anhidră cu o structură deosebită care asigură niveluri serice constante timp de 24 ore, numai prin administrarea unei singure doze/zi. Se prezintă sub formă de comprimate de 400 și 600 mg. Mecanismul de eliberare susținută (lentă) se datorează modului de alcătuire a comprimatului: o matrice de teofilină în care se găsesc "perle" ce conțin un miez de sucroză acoperit de straturi de teofilină încapsulate într-o membrană semipermeabilă. Dizolvarea matricei de teofilină în sucul gastric generează nivelul seric inițial, pentru ca apoi, dizolvarea ulterioară a perlelor să asigure niveluri serice constante de teofilină pentru un interval de 24 ore.

UNI-DUR administrat o dată pe zi are un efect bronhodilatator cu acțiune de lungă durată la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor aerifere. Studii clinice numeroase au demonstrat că **UNI-DUR** administrat o dată pe zi este cel puțin la fel de eficient ca Theo-Dur care se administrează de două ori/zi. Mai mult decât atât, pacienții care au folosit cu succes Theo-Dur pot face conversia direct la o doză/zi de **UNI-DUR**, fără scăderea eficacității sau a toleranței la noul medicament.

Caracteristicile UNI-DUR:

- o singură doză/zi;
- profilul farmacocinetic avantajos nu este influențat de ingestia de alimente și de ritmul circadian;
- studii de bioechivalență au demonstrat ca cele două jumătăți de comprimat rezultate prin fragmentarea comprimatului conform reperului, sunt identice cu doza întregului comprimat administrat ca tabletă întreagă;
- farmacocinetică comparabilă cu a Theo-dur.

Studii farmacocinetice

Produsele de teofilină cu eliberare lentă au un profil farmacocinetic specific; diferențele de farmacocinetică existente se regăsesc în performanțele clinice ale fiecărui produs. Spre exemplu este caracteristică sensibilitatea teofilinei la variațiile de pH din tractul gastrointestinal; dacă teofilina este administrată cu un anumit aliment ea își poate pierde proprietățile de eliberare lentă, susținută și descarcă doze înalte, realizând niveluri serice ridicate, chiar toxice. De aceea este absolut necesar ca profilul farmacocinetic al teofilinei cu eliberare lentă să nu fie influențat de variabile fiziologice. Datele oferite de numeroase studii farmacocinetice demonstrează clar că **UNI-DUR** posedă un asemenea profil. Este demonstrată de asemenea lipsa de influență a ritmului circadian asupra nivelului seric și asupra profilului farmacocinetic al **UNI-DUR**, doza administrată o dată pe zi, dimineața la ora 8, bioechivalentă cu cea care se administrează în cursul serii la ora 20; prin urmare **UNI-DUR** se poate administra cu aceleași rezultate dimineața sau seara. Doza obținută prin administrarea fragmentată a celor două jumătăți a comprimatului de **UNI-DUR** este bioechivalentă cu cea a întregului comprimat, ceea ce permite o flexibilitate în administrare, făcând posibilă folosirea **UNI-DUR** la pacienți care au dificultăți în a înghiți o tabletă întreagă. **UNI-DUR** administrat o dată pe zi este bioechivalent cu Theo-Dur administrat de două ori pe zi.

UNI-DUR poate fi utilizat și în **astmul pediatric**. Studii comparative asupra eficienței celor două forme de teofilină retard (cu administrare unică, sau de două ori pe zi), precum și asupra nivelului seric de teofilină, au demonstrat că nu există diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici ai celor două produse. Teofilina este la fel de bine absorbită când se administrează în doză unică (**UNI-DUR**), realizând niveluri sangvine egale cu cele obținute cu formula de administrare de două ori pe zi.

Există studii comparative în literatura de specialitate privind eficacitatea și siguranța **UNI-DUR** vs. Theo-Dur. Un astfel de studiu a inclus 174 pacienți astmatici care au primit prin randomizare, fie **UNI-DUR** o dată/zi, fie Theo-Dur de două ori/zi, cu creșterea dozei la fiecare 3 zile până la atingerea nivelului seric de 10 - 20 mcg/ml. În grupul care a primit **UNI-DUR**, dozele au fost crescute cu 50% față de doza precedentă (doza inițială 400 mg o dată/zi, apoi 600, 800 mg și la nevoie până la 900 mg o dată/zi). În grupul cu Theo-Dur creșterea dozei a fost numai cu 25% față de administrarea precedentă (400 mg inițial, apoi 500, 600, 700 și 900 mg/zi date în două prize, dimineața și seara). Pacienții incluși în studiu au fost examinați la fiecare 3 zile pentru determinarea nivelului seric al teofilinei, măsurarea funcției pulmonare, evaluarea siguranței și anticiparea vârfului nivelului seric al teofilinei; au fost efectuate 5 astfel de vizite. La sfârșitul studiului pacienții și medicul au evaluat răspunsul terapeutic folosind o scală de 4 puncte: excelent, bine, slab, ineficient. Nivelul seric mediu al teofilinei a crescut în timp, cu creșterea dozei. Pacienții din grupul cu **UNI-DUR** au atins nivelul seric terapeutic ceva mai repede decât cei din grupul cu Theo-Dur (în medie 8 zile vs 11 zile). În ambele grupe doza medie de teofilină care a permis atingerea nivelului seric terapeutic (>10 mcg/mL) a fost de 600 mg/zi. Criteriile de evaluare în acest studiu au fost: evoluția nivelului seric al teofilinei și a parametrilor funcționali pulmonari și datele raportate

de pacienți: calitatea somnului, numărul de treziri din somn în timpul nopții cauzate de dispnee, numărul de administrări inhalatorii de bronhodilatatoare, valorile PEF măsurate dimineața și seara, prezența unor simptome ca: dispnee, tuse, wheezing, efecte adverse. Analiza datelor a arătat o evoluție funcțională bună în ambele grupuri cu un ușor avantaj pentru grupul tratat cu UNI-DUR la care s-au înregistrat valori ceva mai bune ale VEMS după tratament, față de valorile inițiale. Ceilalți parametri funcționali (capacitatea vitală forțată - CVF, debitul expirator maxim mediu - MMEF, debitul expirator maxim de vârf - PEF), au arătat ameliorări comparabile în ambele grupe după o săptămână, când nivelul seric de teofilină a atins valoarea terapeutică. Pacienții care au primit UNI-DUR au prezentat valori mai mari ale PEF măsurat la domiciliu, iar notarea zilnică a simptomelor de către bolnavi a relevat că UNI-DUR a fost la fel de bine, sau chiar mai bine tolerat decât Theo-Dur. Numărul de treziri nocturne pentru dispnee și numărul mediu de administrări inhalatorii de bronhodilatator "la nevoie" au fost aproximativ la fel în ambele grupe. Aprecierea rezultatelor de către pacienți și medic au fost "bune" sau "excelente" în 75% din cazuri, indiferent de formula de tratament administrată.

Studii care au urmărit conversia de la Theo-Dur administrat de două ori/zi, la UNI-DUR o dată/zi, au demonstrat că aceasta nu a influențat evoluția parametrilor funcționali în timpul zilei, indiferent de fluctuațiile în nivelul seric al teofilinei. Notarea zilnică a simptomelor de către pacient a arătat că această conversie nu afectează calitatea somnului, numărul de treziri nocturne din cauza dispneei, folosirea mai frecventă a bronhodilatatoarelor, valorile PEF sau prezența simptomelor respiratorii. La pacienții la care s-a administrat UNI-DUR vârful concentrației serice de teofilină este atins dimineața, după care scade către valoarea minimă seara, chiar înainte de administrarea dozei. Valoarea de vârf a teofilinei din timpul zilei la cei cu Theo-Dur se atinge după amiaza, aproximativ la 8 ore după doza de dimineață, iar valorile minime se înregistrează dimineața și seara, chiar înainte de administrarea celor două doze zilnice.

Incidența efectelor adverse a fost comparabilă în cele două grupe de pacienți care au primit fie UNI-DUR, fie Theo-Dur. Au fost raportate mai frecvent: cefalee, greață, insomnie, dispepsie, tremurături, amețeli.

În concluzie:

1. UNI-DUR este un produs stabil, cu absorbție completă și constantă, neinfluențată de alimentație (care ar putea induce descărcare de doze mari de teofilină, cu efecte potențial toxice) sau de alte variabile farmacochinetice;

2. Cele două jumătăți ale comprimatului de UNI-DUR sunt bioechivalente cu tableta întregă.

3. UNI-DUR și Uniphyllin sunt absorbite în aceeași proporție, dar UNI-DUR are avantajul unei absorbții mai constante și progresive, precum și un interval mai mare de timp în care concentrația de teofilină se găsește în limitele valorilor terapeutice;

4. UNI-DUR este recomandat în mod special la pacienții cu astm nocturn; testele pulmonare funcționale relevă faptul că doza vespérală de UNI-DUR asigură o protecție mai bună pe timpul nopții decât Theo-Dur;

5. Biodisponibilitatea UNI-DUR în administrare unică este comparabilă cu cea a Theo-Dur administrată de două

ori pe zi, ca și eficacitatea și tolerabilitatea;

6. Pacienții astmatici care au primit Theo-Dur de două ori pe zi pot schimba tratamentul cu UNI-DUR în administrare unică (o doză/zi), fără să fie afectată eficiența sau siguranța tratamentului.

Pornind de la observațiile asupra beneficiului terapeutic al teofilinei retard în astmul pediatric moderat și sever, am efectuat un studiu comparativ privind eficiența tratamentului cu doze ridicate de corticosteroizi antiinflamatori vs. corticoizi în doze moderate, la care s-a asociat teofilina cu absorbție lentă (UNI-DUR, Schering - Plough). Studiul a inclus 36 copii, 17 băieți și 19 fete, în vârstă de 11 - 18 ani cu forme moderate și severe de astm; pacienții au fost distribuiți în două grupe în funcție de tratamentul administrat: grupul 1 (20 copii) a primit doze mari de beclometazonă dipropionat (750 - 1000 mcg/zi), la grupul 2 (16 copii) doza de beclometazonă a fost mai redusă (400 - 500 mcg/zi), dar s-a asociat teofilina retard (UNI-DUR, 1 comprimat de 400 mg în administrare unică/zi). Datorită severității obstrucției, pacienților din ambele grupe li s-a administrat și salbutamol pe cale inhalatorie, la nevoie, în doze variabile, în funcție de gravitatea alterării funcționale (300 - 400 mcg/zi). Durata studiului a fost de 4 săptămâni. Protocolul de studiu a impus selecționarea pacienților după criterii clinice și funcționale clar definite: astm confirmat de medic, în perioada clinic simptomatică, evaluată obiectiv de datele funcționale relevate de examenul funcțional pulmonar, efectuat la includerea în studiu. Explorarea funcției pulmonare a cuprins măsurarea următorilor parametri funcționali pulmonari:

- capacitatea vitală (CV);
- volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) prin metoda spirografică;
- debitele expiratorii maxime instantanee măsurate pe curba flux-volum:
 - debitul expirator maxim de vârf (PEF);
 - debitul expirator maxim la 50% din CV (MEF₅₀);
- rezistența la flux (Raw) determinată prin metoda pletismografică.

Au fost reținute cazurile care aveau VEMS mai mic de 65% față de valorile prezise. Criteriile de evaluare a eficienței schemelor de tratament administrate au fost:

- evoluția parametrilor funcționali;
- ameliorarea sau dispariția simptomelor;
- scăderea nevoii de beta 2 agoniști (salbutamol);
- lipsa efectelor adverse.

Examenul clinic și funcțional au fost efectuate la includerea în studiu, după prima săptămână de tratament și la 4 săptămâni de la începerea studiului. S-a măsurat nivelul sangvin al teofilinei la pacienții din grupul 2, la 3 - 5 zile de la începerea tratamentului, la 10 - 12 zile de tratament și după 4 săptămâni de administrare a UNI-DUR. Eșantionul de 3 - 4 ml sânge venos pentru determinarea valorilor teofilinei s-a recoltat prin vacutainer cu Holter. În unele cazuri, în funcție de nivelul teofilinei s-a corectat doza de UNI-DUR, pentru a menține doza în domeniul valorilor eficiente ale medicamentului și a evita atingerea nivelului toxic.

Evoluția parametrilor măsurati arată următoarele date:

		CV	VEMS	CV/VEMS	PEF	MEF ₅₀	MEF ₂₅	Raw	Teofilinemia
Grup 1	Inițial	64,3±17	52,5±20	68±12,3	52±21,5	32,4±19	35,2±23	544±243	-
	1 săptămână	79,5±13	76,4±14	72,6±10,8	63±18,7	37,9±17	360±206	-	-
	4 săptămâni	82±11	79,6±12	70,5±9,7	72,5±22	42,1±17	40,5±18	270±169	-
	Inițial	67±21,1	54,8±22	66,9±11,6	49,3±20	37,3±26	39,1±28	606±469	10,3±4,2
Grup 2	1 săptămână	99±17,2	90±13,1	77,2±11,7	79,8±10	70,2±22	72,7±27	320±231	6,48±5,0
	4 săptămâni	94±10	83±13,4	73,1±9,7	79,3±10	58,1±21	56,6±25	302±130	8,06±1,24

Analiza datelor prezentate permite următoarele observații:

- ambele scheme de tratament, corect aplicate, conduc la controlul simptomelor astmatice (ameliorarea clinică și a parametrilor funcționali);
- introducerea teofilinei cu absorbție lentă determină o ameliorare semnificativ mai mare a debitelor expiratorii instantanee maxime (PEF, MEF₅₀) după 4 săptămâni de tratament și determină scăderea nevoii zilnice de salbutamol mai repede decât în grupul 1;
- efectul benefic al teofilinei s-a observat la doze mici care au realizat o concentrație serică de până la 10 mg/l, care s-a menținut relativ constantă pe perioada administrării și nu a determinat efecte nedorite;
- administrarea în doză unică zilnică a teofilinei (UNI-DUR) a fost acceptată de copii, permițând un confort crescut al pacientului, mai ales atunci când s-a abandonat aplicarea salbutamolului, care nu a mai fost necesar pentru controlul astmului;
- costul mai scăzut al teofilinei (UNI-DUR) a permis o scădere a costului tratamentului în grupul 2, ameliorând rata cost/beneficiu a acestei modalități de tratament;
- asocierea teofilinei cu steroizii inhalatori ameliorează răspunsul terapeutic și permite reducerea dozei de corticosteroizi fără a diminua eficacitatea schemei de tratament;
- terapia combinată (doze reduse de corticosteroizi inhalatori în asociație cu teofilina cu absorbție lentă) poate reprezenta o opțiune mai atractivă, mai sigură (fără efecte secundare posibile la distanță, datorate folosirii îndelungate a corticosteroizilor) și mai ieftină/accesibilă, comparativ cu schema de tratament cu doze înalte de corticosteroizi inhalatori.

Se poate deci afirma că teofilina, a cărei poziție în terapia astmului a fost reevaluată în ultimii ani, nu este un medicament exclusiv bronhodilatator, ci, datorită și virtuților ei terapeutice antiinflamatorii, poate intra în grupa medicației antiastmatice cu acțiune pe termen lung ("controller").

BIBLIOGRAFIE

1. Barnes P.J.: A new approach to the treatment of asthma, *N. Engl. J. Med* 1989; 321: 1517 - 1527
2. Barnes P.J.: Interaction between Theophylline/PDE

Inhibitors and Steroids. *Byk Gulden Satellite Symposium at the 5th ERS Congress, Barcelona, Sept. 18th, 1995*

3. Barnes P.J.: Theophylline and steroids: similarities and differences, *Byk Gulden Symposium at ERS Congress ICC, Sept. 1997*
4. Feldman CH, et al.: Effect of dietary protein and carbohydrate on theophylline metabolism in children, *Pediatrics* 1989; 66: 956 - 962.
5. Hendeles L., et al.: Food-induced "dose-dumping" from a once a day theophylline toxicity, *Chest* 1985; 87 (6): 758 - 765
6. Martin R.J.: Inflammation in nocturnal asthma. *Byk Gulden Satellite Symposium at the 5th ERS Congress, Barcelona, Sept. 18th, 1995*
7. Murciano D. et al: A randomized controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease, *Eur. Resp. J.* 1989; 2: 399 - 401.
8. Otha K.: Theophylline-induced apoptosis of inflammatory cells, *Byk Gulden Symposium at ERS Congress ICC, Sept. 22, 1997*
9. Pawels R.A.: New aspects of the therapeutic potential of theophylline in asthma, *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1989; 83: 548 - 553
10. Persson CGA: Xanthines as airway inflammatory drugs, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 615 - 616
11. Schudt C.: Theophylline and selective PDE inhibitors on mast cells, eosinophils and neutrophils, *Byk Gulden Satellite Symposium at the 5th ERS Congress, Barcelona, Sept. 18th, 1995*
12. Sterk P.J.: Bronchoprotection versus bronchodilatation, *Byk Gulden Satellite Symposium at the 5th ERS Congress, Barcelona, Sept. 18th, 1995*
13. Smolensky MH, et al.: Chronobiology and asthma, II. Body-time dependent differences in the kinetics and effects of bronhodilator medications. *J. Asthma* 1987; 24 (2): 91 - 134
14. Ukena D.: Combination of Theophylline and inhaled steroid; The European multicenter study; *Byk Gulden Symposium at ERS Congress ICC, Sept. 22, 1997*
15. Ukena D., Tenor H., Keller A.: Theophylline - the oral baseline therapy in asthma. *Slide collection Euphyllong Byk Gulden, 1997*
16. Wenzel SE: Theophylline in airway inflammation, *Byk Gulden Symposium at ERS Congress ICC, Sept. 22, 1997*
17. Wanner A.: Effects of methylxanthines on airway mucociliary function, *Am. J. Med.* 1985; 79 (suppl. 6A): 16 - 20
18. Weinberger M., Hendeles L.: Therapeutic effect and dosing strategies for theophylline in the treatment of chronic asthma, *J. Allergy Immunol.* 1986; 78: 762 - 768