

О. С. Толох

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХОЗЛ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр»

Таблиця

Клінічні фенотипи ХОЗЛ за Miravittles та співав. (2013)

	Фенотип емфіземи	Фенотип хронічного бронхіту	
Фенотип з частими загостреннями (≥ 2 загострень/рік) – 23 %	Емфізема з частими загостреннями	Хронічний бронхіт з частими загостреннями	Змішаний фенотип «ХОЗЛ + БА» (16 %)
Фенотип з нечастими загостреннями (<2 загострень/рік) – 61 %	Емфізема з нечастими загостреннями	Хронічний бронхіт з нечастими загостреннями	

Низка спостережень останніх років свідчить, що для ХОЗЛ характерна неоднорідність клінічних, функціональних, рентгенологічних та патоморфологічних ознак, які віддзеркалюють різні патофізіологічні механізми експіраторної обструкції. Для обґрунтування підходів до клінічного ведення хворих з ХОЗЛ та розвитку знань про перебіг захворювання велике значення має розробка стандартної класифікації фенотипів ХОЗЛ.

Клінічний фенотип ХОЗЛ – характерна ознака або комбінація таких ознак, які описують відмінності між пацієнтами ХОЗЛ, пов'язані з клінічно значущими наслідками – симптоми, загострення, відповідь на терапію, швидкість прогресування захворювання, смерть.

Зміст виділення фенотипів ХОЗЛ полягає в ідентифікації окремих груп хворих, співставимих за клінічними ознаками, особливостями перебігу захворювання та профілем терапевтичної відповіді, внаслідок аналогічних біологічних або патофізіологічних механізмів.

Упродовж останніх 5 років міжнародні респіраторні співтовариства на різноманітних форумах та сторінках провідних журналів активно обговорюють Іспанські рекомендації з ХОЗЛ 2010–2015рр., які розроблені під керівництвом провідного вченого із світовим визнанням М. Miravittles. Іспанське товариство пульмонологів та торакальних хірургів пропонують виділяти 5 фенотипів ХОЗЛ, які потребують різного підходу до лікування хворих:

- 1) з емфіземою і частими загостреннями;
- 2) з хронічним бронхітом і частими загостреннями;
- 3) з змішаним фенотипом «ХОЗЛ + Бронхіальна Астма (БА)»;
- 4) з емфіземою і нечастими загостреннями;
- 5) з хронічним бронхітом і нечастими загостреннями (табл.).

Фармакотерапія ХОЗЛ з позицій клінічних фенотипів та тяжкості хвороби

Ключові моменти

• Основою лікування стабільного ХОЗЛ є тривало діючі бронходилататори (ТДБД) – тривалодіючі β_2 -агоністи (формотерол, сальметерол, індакатерол) або тривалодіючі антагоністи мускаринових рецепторів (тіотропіуму бромід, глікопірроніум). У недалекому майбутньому фармацевтичний ринок поповниться фіксованими комбінаціями ТДБД (тривалодіючі β_2 -агоністи в комбінації з тривалодіючими антагоністами мускаринових рецепторів).

• Інші препарати, які додаються до ТДБД, залежать від фенотипу ХОЗЛ.

• Лікування фенотипів з нечастими загостреннями, як з емфіземою, так і з хронічним бронхітом, базується на комбінації різних ТДБД.

• Лікування змішаного фенотипу базується на комбінації ТДБД з інгаляційними кортикостероїдами (ІКС).

• Лікування фенотипів з емфіземою і частими загостреннями базується на додаванні ІКС та теофілінів (залежно від ступеню тяжкості) до ТДБД. Теофіліни – слабкі бронходилататори з вузьким терапевтичним діапазоном, проте позитивно впливають на силу м'язів діафрагми, функцію дихальної мускулатури, зменшення «повітряних пасток», поліпшення мукоциліарного кліренсу та зниження частоти загострень.

• Лікування фенотипу з хронічним бронхітом і частими загостреннями базується на додаванні ІКС, інгібіторів фосфодіестерази-4 (рофлуміласт) або муколітиків (N-ацетицистеїн, карбоцистеїн залежно від ступеню тяжкості) до ТДБА. В окремих випадках можуть призначатися антибіотики з антибактеріальною та протизапальною метою зокрема, азитроміцин (Азипол, Адамед) та моксифлоксацин (5 днів на місяць кожних 2 місяці). Показами до тривалого або циклічного лікування антибіотиками є висока ймовірність бронхоектазів.

• Особливу увагу необхідно приділяти коморбідним станам та їх максимальному контролю.

Такий підхід репрезентує суттєві зміни щодо ведення ХОЗЛ, він є більш персоналізованим та фокусується на клінічних критеріях та багатомірній оцінці тяжкості хвороби.

Терапевтичні можливості тривалодіючих β_2 -агоністів (ТДБА) у хворих з ХОЗЛ

Розробка та впровадження в клінічну практику ТДБА суттєво змінили підходи до терапії бронхообструктивних захворювань. За останні десятиріччя препаратам цієї групи (сальметеролу, формотеролу та індакатеролу) відведена вагом роль у лікуванні ХОЗЛ, яка обґрунтована даними доказової медицини. Дослідження останніх років показали, що ТДБА мають широкий спектр дії:

- бронходилатуючий ефект через взаємодію з β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів;
- вплив на функцію епітелію бронхів (стимулюють рух війок, що посилює мукоциліарний транспорт);
- пригнічують ексудацію плазми.

Дослідження легень людини свідчать, що β_2 -адренорецептори широко розповсюджені і розміщені не тільки в

клітинах гладкої мускулатури дихальних шляхів (30-40 тис. на клітину), а також у легневих епітеліальних та ендотеліальних клітинах, пневмоцитах II типу, клітинах запалення (тучні клітини, макрофаги, Т-лімфоцити, еозинофіли), клітинах скелетної мускулатури, фібробластах. Через велику поширеність їх локалізації β_2 -агоністи можуть впливати на різні механізми бронхіальної обструкції, а також мають позабронхіальні ефекти: зменшення легеневого і системного судинного опору, збільшення хвилинного об'єму серця, зменшення тонуусу матки.

Молекула короткодійного β_2 -агоніста сальбутамолу, яка є гідрофільною за природою, проникає до активного центру рецептора безпосередньо з позаклітинного водного середовища. Спостерігається швидкий початок розслаблення дихальних шляхів і бронходилатація в пацієнтів. Проте сальбутамол швидко «вимивається» із зони рецептора, період взаємодії з активним центром обмежений, тому тривалість дії є короткою (4-6 годин). Механізм дії пролонгованих β_2 -агоністів на рівні рецепторів відрізняється від дії β_2 -агоністів короткої дії. Згідно з мікрокінетичною дифузійною гіпотезою G. Anderson ліпофільність сальметеролу та формотеролу є найважливішим чинником, що пояснює їх відмінності від інших препаратів даного класу. Через свою дуже високу ліпофільність сальметерол швидко проникає в мембрани клітин дихальних шляхів, і ці мембрани виконують функцію депо для препарату. Даний ефект знижує швидкість надходження сальметеролу до гладких м'язів і функціональних β_2 -рецепторів, оскільки спочатку препарат проникає в мембрани інших (негладком'язових) клітин. Формотерол порівняно з сальметеролом володіє меншою ліпофільністю, тому значна частка молекул препарату залишається у водній фазі і швидше проходить через стінку дихальних шляхів до β_2 -рецепторів гладких м'язів, що зумовлює негайний розвиток бронходилатаційного ефекту. Таким чином, формотерол може застосовуватися не лише для базисної терапії, а й для попередження гострої бронхообструкції, конкуруючи з сальбутамолом і фенотеролом.

Пролонгованість дії сальметеролу та формотеролу пояснюється їх здатністю впродовж тривалого часу перебувати в бі-шарі клітинних мембран гладком'язових клітин, безпосередньо близько до β_2 -рецепторів і взаємодіяти з цими рецепторами.

Сальметерол і формотерол розрізняються за силою максимального розслаблення гладкої мускулатури дихальних шляхів. Сальметерол є парціальним (частковим) агоністом β_2 -рецептора. Незважаючи на те, що сальметерол володіє внутрішньою активністю (intrinsic activity), він не здатний викликати повне розслаблення скороченої гладкої мускулатури. Повний агоніст формотерол має великий бронхопротективний ефект проти прямих бронхоконстрикторних стимулів.

Важливою властивістю ТДБА є їх здатність впливати на нейтрофіли і пов'язане з ними хронічне запалення в дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ. Реалізація такого ефекту значною мірою зумовлена присутністю β_2 -адренорецепторів на поверхні нейтрофілів. Окрім

цього, формотерол гальмує вивільнення оксидантів з гранулоцитів і, ймовірно, здатний зменшити наслідки оксидативного стресу у хворих на ХОЗЛ.

Формотерол суттєво стимулює частоту биття війок і мукоциліарний кліренс як в порожнині носа, так і в бронхіальному дереві. Цей ефект зберігається довше, ніж бронходилатація (до 24 год). При його 6-денному застосуванні в групі хворих на ХОЗЛ мукоциліарний кліренс збільшився на 46 % порівняно з плацебо.

Формотерол (Зафірон, Адамед) – швидкодіючий бронхолітик тривалої дії. Цей препарат рекомендований до застосування найавторитетнішими національними та міжнародними керівництвами терапії ХОЗЛ.

Метаболізм формотеролу відрізняється від метаболізму сальметеролу. За метаболізм сальметеролу в людському організмі відповідає 3A4-ізофермент цитохрому – P450. Більшість лікарських засобів (азитроміцин, дилтіазем, зилеутон, кларитроміцин, кетоконазол, омепрозол, пароксетин, флуоксетин, флуконазол, ципрофлоксацин, еритроміцин і багато десятків інших широко вживаних препаратів) і навіть харчові продукти, такі як сік грейпфрута, є інгібіторами ізоферменту 3A4. Це означає, що при одночасному призначенні ці лікарські засоби будуть викликати деяке збільшення концентрації сальметеролу і як наслідок – підвищення ризику небажаних ефектів.

Щодо формотеролу подібної проблеми не існує. По-перше, формотерол, порівняно з сальметеролом, володіє широким діапазоном більших терапевтичних концентрацій: є дані, що дозволяють говорити про безпеку формотеролу в дозах 54 мкг і навіть 228 мкг.

По-друге, за метаболізм формотеролу відповідають одночасно 4 ізоферменти системи цитохрому P-450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 і CYP2A6). Відомо, що частина пацієнтів мають генетично обумовлений дефіцит активності CYP2D6, CYP2C19, проте не отримано доказів на користь того, що такий дефіцит може призводити до підвищення системної концентрації формотеролу. Проблема небажаних комбінацій формотеролу з іншими лікарськими засобами – інгібіторами цитохрому P-450 також не стоїть так гостро, як у випадку з сальметеролом. Взаємодія з системою цитохрому P-450 є основним шляхом метаболізму формотеролу, але далеко не єдиним.

У хворих з ХОЗЛ велике значення має цільова терапія малих дихальних шляхів. Доставка інгаляційних препаратів у дихальні шляхи пацієнта залежить від багатьох факторів, найважливішим з яких є розмір частинок лікарського препарату. Для інгаляційної терапії важливим є генерування аерозольних частинок з аеродинамічним діаметром меншим 5 мкм – респірабельних частинок. Компанія Адамед розробила циклохалер нового покоління, який забезпечує утворення частинок формотеролу з аеродинамічним діаметром 2,4 мкм, що збільшує до 40 % легеневу депозицію препарату, тоді як при використанні циклохалеру старого покоління легенева депозиція становила 25,7 %. Застосування формотеролу з використанням циклохалеру нового покоління дає змогу поліпшити клінічні та функціональні результати терапії ХОЗЛ.