

Інноваційний інгібітор фосфодіестераз у лікуванні загострень бронхообструктивних захворювань

15–16 березня 2017 р. у Вінниці відбулися традиційні весняні терапевтичні читання. Цього року програма конференції відзначалася чіткою структурованістю секцій за визначеною тематикою. Значну увагу в рамках заходу клініцисти приділили питанням діагностики та лікування тяжкої патології респіраторного тракту.

Очевидно, що однією з найбільш тяжких категорій пульмонологічних хворих є пацієнти із загостреннями бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Щороку оновлені рекомендації з ведення хворих на БА та ХОЗЛ – GINA та GOLD відповідно – окреслюють основні питання базисного лікування пацієнтів з різними формами та стадіями вказаних хвороб. Проте, незважаючи на деякі успіхи останніх років, появу нових препаратів та систематизацію базисного лікування, уникнути періодів загострення БА та ХОЗЛ поки що не вдається: терапевтичні та пульмонологічні відділення завжди переповнені пацієнтами з бронхообструктивними захворюваннями в стадії загострення. Цей факт пояснює підвищену увагу медичної спільноти до можливостей оптимізації лікування хворих на БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі. Саме цій темі присвятив доповідь **доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Сергій Вікторович Зайков**.

– У сучасній літературі бронхообструктивний синдром (БОС) визначається як універсальний патологічний стан при багатьох захворюваннях легень, що проявляється обмеженням потоку повітря при диханні та відчувається хворими як задишка (зазвичай експіраторного характеру). Факультативний БОС може виявлятися при таких респіраторних порушеннях, як гострий бронхіт, пневмонія, туберкульоз, саркоїдоз, ідіопатичний фіброз чи онкопатологія легень, а також при пневмоконіозах, легеневиx мікозах, ураженнях легеневої тканини гельмінтами/паразитами. Для деяких хвороб респіраторного тракту, зокрема БА,

ХОЗЛ та емфіземи легень, БОС є обов'язковим та головним синдромом.

Основними патогенетичними механізмами БОС є запалення та набряк слизової оболонки бронхів, спазм непосмугованої мускулатури, гіперсекреція в'язкого слизу, перибронхіальний фіброз, рубцевий стеноз бронха, здавлювання бронхів емфізематозною тканиною. Важливо зазначити, що тільки три перших із перерахованих механізмів належать до зворотних, тому саме на них має бути скерована терапія бронхообструктивних захворювань.

Запалення дихальних шляхів при формуванні БОС розвивається за участю епітеліальних та ендотеліальних клітин, гранулоцитів, макрофагів, моноцитів, може спостерігатися Т-клітинна активація у відповідь на дію антигенів. Внаслідок запалення в дихальних шляхах відбуваються порушення геометрії дрібних бронхів за рахунок потовщення стінки, закриття просвіту слизом, клітинним детритом, збільшення вивільнення прозапальних цитокінів; розвиток гіперреактивності бронхів; порушення нервоворегуляторних механізмів. Усе це є обтяжливою обставиною при гострих та хронічних захворюваннях органів дихання, фактором ризику тривалого перебігу та виникнення загострень у майбутньому.

Яким чином оцінити БОС на практиці? Клінічними критеріями БОС є задуха, сухий кашель, ціаноз, участь допоміжної мускулатури в акті дихання, тимпаніт, подовження видиху, гучне дихання, свистячі сухі хрипи. Для підтвердження наявності БОС та оцінки його вираженості використовуються функціональні методи, передусім спірометрія. Показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД), що вказують на наявність БОС, є зниження об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) <80 % від належної величини. Найбільш ранньою ознакою БОС, особливо при ХОЗЛ, є співвідношення $ОФВ_1$ та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) після бронходилатативного тесту – $ОФВ_1/ФЖЄЛ <70$ %. Також існує декілька таблиць для визначення ступеня вираженості

БОС з використанням різноманітних показників спірометрії та даних лабораторних показників газового складу крові.

Якщо з діагностикою БА та ХОЗЛ на сьогодні все більш-менш зрозуміло (хоча, на жаль, в Україні все ж має місце пізнє виявлення бронхообструктивних хвороб), то щодо лікування, як правило, постає безліч запитань, незважаючи на досить чіткі сучасні рекомендації. Покрокове лікування БА проводиться згідно з чинним наказом МОЗ України від 8 жовтня 2013 р. № 868 та оновленими рекомендаціями GINA (остання редакція – лютий 2017 р.). Базисна терапія ХОЗЛ описана в оновлених рекомендаціях GOLD 2017.

Відповідно до вказаних узгоджувальних документів, лікарськими засобами, що усувають бронхообструкцію, є:

- препарати, що відтворюють дію адренергічної стимуляції (симпатоміметики або β_2 -агоністи короткої (КДБА – сальбутамол, фенотерол) чи тривалої дії (ТДБА – сальметерол, формотерол, індакатерол, вілантерол); існують також комбінації КДБА та ТДБА);
- препарати, що блокують бронхозвужувальний вплив ацетилхоліну (холінолітики або холіноблокатори), короткої (іпратропію бромід) чи тривалої дії (тіотропію бромід, глікопироній). Особливою групою є ксантини, інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) – теофілін.

Незважаючи на різноманіття засобів, лікування пацієнтів з БОС є дуже складним завданням, адже бронхолітики (навіть у комбінації з інгаляційними глюкокортикоїдами – ІГК) досить часто виявляються мало або недостатньо ефективними на госпітальному етапі. У чому ж полягає причина такого явища?

Сьогодні вже відомо, що частий прийом β_2 -адреноміметиків на догоспітальному етапі – це основна причина десенситизації рецепторів та, як наслідок, недостатньої ефективності КДБА – першої лінії терапії. Окрім того, бронхолітики, що використовуються для усунення загострення БА чи ХОЗЛ, як правило, здатні контролювати бронхоспазм, але не процес запалення. А як відомо, саме запалення є головним зворотним механізмом виникнення БОС. Отже, на госпітальному етапі задля швидкої ліквідації БОС треба використовувати комплексний підхід з урахуванням терапії, проведеної на догоспітальному етапі, що буде здатна забезпечити усунення як бронхоспазму, так і запалення.

Нещодавно на українському фармацевтичному ринку з'явився новий препарат для інфузійної терапії загострень бронхообструктивних захворювань – Деркаст® (ТОВ «ЮріяФарм», Україна). Деркаст® використовується для усунення загострень БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі. Комплексна дія засобу спрямована проти двох основних механізмів виникнення БОС – бронхоспазму та запалення.

Деркаст® інгібує ФДЕ 3, ФДЕ 4, ФДЕ 5, завдяки чому реалізуються бронхолітичний та протизапальний ефекти. Інгібування ФДЕ 3 і 5 у клітинах непосмутованої мускулатури бронхів забезпечує її розслаблення,

а інгібування ФДЕ 4 у нейтрофілах, лімфоцитах – пригнічення синтезу основних прозапальних медіаторів. Перевагою препарату Деркаст® є вдосконалений склад, що забезпечує розкриття його потенціалу як інгібітора ФДЕ повною мірою. Так, «каталізаторами» основної діючої речовини виступають іони магнію та калію, що входять до складу Деркасту®.

Наскільки ж важлива достатня кількість цих елементів задля успішного усунення загострення патології, яка супроводжується БОС? Виявляється, при БОС досить часто фіксується зниження рівнів магнію та калію в плазмі крові. У хворих на БА та ХОЗЛ спостерігається фоновий дефіцит цих елементів через застосування ними базисної терапії (бронхолітиків, ІГК, метилксантинів), а також діуретиків (Yang C.T., 1996). Так, у роботі A.N. Nagdeot, Y.R. Pawade (2011) відзначена кореляція між рівнями калію та прийомом салбутамолу серед пацієнтів з БА (табл. 1). Гіпоксемія в пацієнта із загостренням БА і ХОЗЛ є ще однією причиною розвитку гіпомагніємії. У дослідженні M. Faris et al. (2015) яскраво продемонстровані електролітні порушення з переважанням гіпомагніємії у хворих із загостренням ХОЗЛ (табл. 2).

Електролітний дисбаланс у хворих на БА та ХОЗЛ може призводити до недостатньої ефективності інгібіторів ФДЕ, а також є фактором ризику погіршення стану пацієнтів із загостренням БА і ХОЗЛ. Це пояснюється тим, що калій та магній є есенціальними мікроелементами, необхідними для утворення цАМФ, за рахунок якого реалізуються терапевтичні ефекти інгібіторів ФДЕ (див. рисунок).

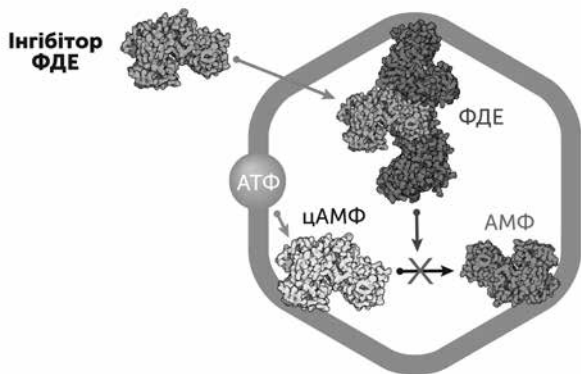
Магній бере участь у всіх етапах циклу Кребса, результатом якого є утворення молекул АТФ; входить до складу 6 з 9 ферментів реакцій гліколізу; активує аденілатциклазу, яка контролює синтез цАМФ; необхідний для формування цАМФ. Калій активує піруваткіназу, яка каталізує гліколіз із утворенням АТФ; інтенсифікує роботу ферментних систем, що беруть участь у синтезі АТФ у реакціях окисного фосфорилювання.

Таблиця 1
Прийом салбутамолу пацієнтами з БА сприяє розвитку гіпокаліємії

Рівень електролітів	До лікування салбутамолом (n = 50)	Після лікування салбутамолом (n = 45)
Натрій (ммоль/л)	138 ± 3,4	139 ± 3,8
Калій (ммоль/л)	4,13 ± 0,46	3,6 ± 0,42

Таблиця 2
Гіпомагніємія в пацієнтів із загостренням ХОЗЛ

Електроліти	Пацієнти з ХОЗЛ (n = 60)	Контрольна група (n = 45)
Магній (ммоль/л)	1,85 ± 0,17	2,20 ± 0,14
Калій (ммоль/л)	3,28 ± 0,46	4,49 ± 0,33
Кальцій (ммоль/л)	1,08 ± 0,17	1,23 ± 0,09



Механізм дії інгібіторів ФДЕ

Примітка: АТФ – макроергічна сполука, що утворюється внаслідок катаболізму глюкози (цикл Кребса, гліколіз, фосфорилування); цАМФ – похідне АТФ, посередник, що виконує передачу сигналів усередину клітини; АМФ – продукт розпаду цАМФ.

До складу препарату Деркаст® входять: теофілін – 2 мг/мл, калію хлориду – 0,3 мг/мл, магнію хлориду – 0,2 мг/мл.

На сьогодні Деркаст® – це єдиний парентеральний препарат для лікування середньотяжких і тяжких загострень БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі, що дозволяє ліквідувати бронхоспазм та запалення.

Цікаво навести результати вітчизняного рандомізованого дослідження з вивчення ефективності та безпеки препарату Деркаст®. У ньому взяли участь 39 пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 18–70 років з БА. Період спостереження становив 14 діб, загальна тривалість дослідження – 4 міс. Пацієнти застосовували базисну терапію. Деркаст® призначався в добовій дозі 5 мл/кг (10 мг/кг теофіліну), у середньому 600–800 мг теофіліну, розподілені на 3 введення.

Критерії включення у випробування:

- вік 18–70 років;
- наявність БА середньої тяжкості;
- щоденні загострення БА;
- тяжкість загострення (асоційовані з ним порушення працездатності, фізичної активності і сну);
- частота нічних симптомів >1 раз/тиж;
- щоденний прийом КДБА;
- пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид) 60–80 % від належної, добові коливання ПОШвид >30 %;
- стабільний (контрольований) перебіг БА протягом 3 міс до включення в дослідження;

- постійне застосування ІГК;
- інформована згода на участь у дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці протягом дослідження.

Усі пацієнти підлягали клінікоanamнестичному, фізикальному обстеженню, хворим призначалися клінічний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, спірометрія (оцінювали ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОШ, миттєву об'ємну швидкість у різні моменти часу – МОШ25, МОШ50, МОШ75).

Критерії ефективності терапії:

- основний: динаміка показників ФЗД;
- додатковий: динаміка клінічних проявів БА, зниження добової варіабельності ПОШвид у процесі лікування.

Згідно з результатами дослідження, Деркаст® продемонстрував ефективність у 36 (92,3 %) обстежених. Хороша або задовільна переносимість препарату мала місце у всіх пацієнтів з БА. Жодного разу не довелося відмінити лікарський засіб.

Варто ще раз підкреслити, що застосування препарату Деркаст® дає змогу досягати контролю загострень бронхообструктивних захворювань навіть у «тяжких» пацієнтів, що погано реагують на лікування препаратами першої лінії.

Таким чином, ефективність терапії пацієнтів з БА та ХОЗЛ переважно визначається здатністю контролювати вираженість бронхообструкції та запалення. Причому, запорукою успіху є саме поєднаний вплив на ці ключові механізми БОС. Єдиним парентеральним препаратом комплексної дії, що усуває як бронхообструкцію, так і запалення у пацієнтів із середньотяжким і тяжким загостренням БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі, на сьогодні є Деркаст® – інгібітор ФДЕ з плазмовими концентраціями калію та магнію. Застосування препарату Деркаст® на госпітальному етапі – це запорука швидкого контролю БОС навіть у тих ситуаціях, коли препарати першої лінії спрацьовують недостатньо.

Підготувала *Олександра Меркулова*

Вперше опубліковано в газеті «Здоров'я України», тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія», № 1 (38) 2017

①