



№ 1 • Лютий 2018 р.

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія

# Деркаст<sup>®</sup> — нове рішення компенсації бронхообструктивного синдрому на стаціонарному етапі



О.С. Толох

**Бронхообструктивний синдром (БОС) супроводжує велику кількість як гострих, так і хронічних захворювань бронхів та легень. Особливого клінічного значення цей синдром набуває у випадках загострень бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Сьогодні ці недуги стали пріоритетною медико-соціальною проблемою не тільки практичної пульмонології, а й усього суспільства загалом.**

Актуальність проблеми зумовлена як постійним зростанням захворюваності на БА та ХОЗЛ, так і збільшенням кількості тяжких форм і частоти загострень, насамперед у пацієнтів працездатного віку. І хоча сьогодні лікар «озброєний» багатьма протоколами й рекомендаціями щодо діагностики та ведення численних нозологій органів дихання, однак при лікуванні БОС у разі загострень БА та ХОЗЛ застосування стандартного підходу нерідко призводить до дуже незначного ефекту, а часто навіть спостерігається й повна відсутність позитивної динаміки. Тому успішний клінічний досвід сучасної адекватної терапії БОС в нинішніх реаліях, безумовно, має велику практичну цінність не лише для пульмонологів, а й для сімейних лікарів. З цих позицій відбулася надзвичайно цікава бесіда із завідувачем діагностично-пульмонологічного відділення Комунальної установи Львівської обласної ради «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Ольгою Степанівною Толох.

**?** **Ольга Степанівно, якими факторами зумовлений розвиток бронхіальної обструкції в пульмонологічних хворих?**

— Бронхіальна обструкція — це зменшення просвіту бронхіального дерева, яке проявляється обмеженням повітряного потоку та документується методами спірометрії під час виконання форсованого експіраторного маневру. Головною ознакою БОС є експіраторна задишка. Залежно від своєї вираженості і стабільності БОС здійснює суттєвий

вплив на клінічну картину захворювань та ефективність їх лікування. Хронічна БОС діагностується за умови реєстрації цього стану не менш ніж 3 рази впродовж одного року, незважаючи на терапію, що проводиться.

Обов'язкова обструкція (первинна) лежить в основі розвитку ХОЗЛ і БА. Також дуже часто у своїй щоденній практиці лікар стикається з наявністю у пацієнтів факультативної обструкції бронхів (вторинної), яка розвивається при багатьох інших гострих та хронічних захворюваннях бронхолегеневої системи: пневмонії, гострому бронхіті, інфекційних і паразитарних ураженнях легень, туберкульозі, саркоїдозі, пухлинах легень, муковісцидозі тощо.

Спазм гладкої мускулатури бронхів та гіперсекреція слизу відбуваються внаслідок запального процесу, що запускається під впливом подразнювальних чинників (шкідливі поллютанти в повітрі, інфекційні агенти, тютюновий дим тощо) на слизову оболонку дихальних шляхів. У відповідь відбуваються складні взаємодії рецепторно-клітинної ланки та системи медіаторів. Вивільнення різноманітних і численних медіаторів запалення, які реалізують свої ефекти через різні рецептори бронхіального дерева шляхом їхньої активації, призводить до виникнення бронхоконстрикції та гіперсекреції слизу. Одночасно підвищується проникність судин мікроциркуляторного русла в стінці бронхів. Таким чином розвивається набряк слизової оболонки бронхів та її інфільтрація клітинами, що беруть участь у запальному процесі (базофілами, еозинофілами,

лімфоїдними, плазматичними й опасистими клітинами). При цьому морфологічним субстратом БА є хронічне алергічне запалення із переважанням еозинофілів у інфільтраті, а у разі розвитку ХОЗЛ – хронічне нейтрофільне запалення із переважанням лімфоцитарної інфільтрації на пізніх стадіях захворювання.

**?** Яку важливу інформацію для практикуючого лікаря може дати первинний огляд хворого, що страждає на БОС?

– Огляд пацієнта з БОС дає змогу оцінити його свідомість і здатність говорити (слова, фрази), вказує на тяжкість приступу БА, визначити вид і ступінь ціанозу. Так, центральний ціаноз свідчить про артеріальну гіпоксемію (патологія легень), а периферичний – про хронічну серцеву недостатність або тромбоемболію легеневої артерії. Одночасно можна виявити зовнішні клінічні прояви алергічної реакції (свербіж шкіри та висипання, ангіоневротичний набряк) та ознаки хронічного легеневого захворювання (бронхоектази, ХОЗЛ) – так звані «барабанні палички». При подальшому огляді хворого можуть бути виявлені патологічні фізикальні феномени – притуплення легеневого звуку (пневмонія), тимпаніт (пневмоторакс), коробковий звук (ХОЗЛ); ослаблене везикулярне дихання (ХОЗЛ, обтураційний ателектаз); відсутність дихальних шумів (важлива ознака пневмотораксу); жорстке дихання (гострий бронхіт, бронхіоліт), двобічна інспіраторна крепітація при ідіопатичному легеневому фіброзі, локальні монофонічні свистячі хрипи (ознака локальної обструкції при центральному раку), бронхіальне дихання (над зоною стенозу при звуженні крупного бронху пухлиною або над великою пневмонічною інфільтрацією).

**?** За Вашими спостереженнями, чи є особливості перебігу БОС у хворих на БА та ХОЗЛ?

– БОС є основою таких захворювань, як ХОЗЛ та БА. Його виявлення є ключовим моментом у діагностичних алгоритмах цих патологій. Хронічне запалення при ХОЗЛ формується внаслідок аномальної реакції легень на патогенні часточки й гази. При БА виникнення БОС пов'язане з алергічним запаленням.

Характерною ознакою БОС є зворотність та варіабельність обструкції (спазм гладкої мускулатури бронхів, гіперреактивність бронхів, набряк слизової оболонки, гіперсекреція слизу), а також підвищення тону блукаючого нерва, що призводить до бронхоспазму та гіперсекреції. При ХОЗЛ БОС неухильно прогресує, поступово втрачає зворотний компонент, і на пізніх стадіях домінує незворотний компонент патологічного стану.

У пацієнтів із ХОЗЛ та БА застосування заходів, спрямованих на зменшення вираженості бронхіальної обструкції, зумовленої хронічним запаленням, є обов'язковим. Доцільністю компенсації обов'язкової (облігатної) бронхіальної обструкції визначається її вираженість, тривалість та впливом на загальний стан та якість життя хворого. У більшості випадків адекватна терапія сприяє самостійному зменшенню та компенсації облігатного БОС.

**?** З огляду на тяжкість перебігу БОС при загостреннях ХОЗЛ та БА, а також зважаючи на часті випадки відсутності ефекту після використання стандартних схем лікування, який терапевтичний підхід сьогодні найдоцільніше застосовувати на стаціонарному етапі?

– Загострення – це зміна звичного перебігу хвороби, яке проявляється посиленням задишки, кашлю і/або збільшенням кількості мокротиння. Ці явища виходять за межі щоденних коливань і потребують корекції звичної для хворого терапії. Разом із тим кожне загострення сприяє прогресуванню захворювання, збільшує ризики екстреної госпіталізації, повторних загострень, інвалідизації та смертності. Встановлено, що в пацієнтів навіть у фазі ремісії рівні маркерів запалення залишаються високими. Тому одним із найважливіших завдань клініциста під час вибору методу терапії БОС є зменшення прогресування запального процесу, зниження частоти загострень і, отже, – забезпечення максимально задовільної при цих захворюваннях якості життя пацієнтів.

Підхід до лікування БОС при ХОЗЛ та БА розпочинається з елімінації тригерного чинника – припинення куріння та впливу безлічі алергенів, зміна місця роботи (якщо хворий працює в шкідливих умовах праці), поліпшення вентиляції в приміщеннях тощо. Фармакотерапія ХОЗЛ та БА залежить від періодів хвороби – стабільний перебіг чи загострення.

Особливості терапії пацієнтів із середньотяжкими й тяжкими загостреннями ХОЗЛ та БА полягають у тому, що виникає необхідність призначення препаратів іншої групи й парентерального їх введення для досягнення швидкого ефекту.

При яскраво виражених симптомах запалення і бронхоспазму (у разі загострення) ідеальним призначенням буде препарат, який впливає на обидві патологічні ланки. Це значущий фактор швидшого одужання пацієнта і профілактики повторних загострень. Препаратами, що одночасно впливають на запалення і бронхоспазм, є інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) неселективної дії.

**?** На Вашу думку, чому саме інгібітори ФДЕ важливі для клінічної практики?

– ФДЕ – група ферментів, які забезпечують розщеплення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) до АМФ у присутності іонів магнію. Стає очевидним – щоб виявити необхідний ефект, цАМФ має спершу накопичитися в клітині і не має бути розщепленим ферментом ФДЕ. Для цього й потрібні інгібітори ФДЕ, в основі механізму дії яких лежить накопичення цАМФ за рахунок пригнічення процесу його перетворення в АМФ. Накопичення цАМФ у клітинах гладких м'язів бронхів веде до їх розслаблення й розвитку бронхолітичного ефекту. Протизапальна дія інгібітора ФДЕ реалізується за рахунок пригнічення вироблення лейкотрієнів, інтерлейкінів, гістаміну, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) імунокомпетентними клітинами (нейтрофілами, Т-лімфоцитами, еозинофілами, макрофагами, опасистими клітинами).

Загалом ФДЕ представлені в різних тканинах людського організму. Залежно від того, у яких клітинах міститься ФДЕ, такий біологічний ефект від інгібітора ФДЕ і буде реалізований завдяки накопиченню цАМФ. Унаслідок інгібування ФДЕ цАМФ накопичується в різних клітинах, відтак біологічний ефект цього процесу стає лікувальним.

У терапії обструктивних захворювань мають значення три ізоформи: ФДЕ-3, ФДЕ-4 і ФДЕ-5. Так, ФДЕ-3 і ФДЕ-5 містяться в багатьох тканинах (серцева, жирова, паренхіма печінки) і клітинах (макрофаги, лімфоцити). Ізоформа ФДЕ-4 експресується усіма імунними та протизапальними клітинами, які залучаються до патогенезу БА та ХОЗЛ. Пригнічення ФДЕ-3 і ФДЕ-5 призводить до розвитку бронхолітичного, а ФДЕ-4 – протизапального ефекту. Унаслідок цього, зокрема, у нейтрофілах спостерігається уповільнення

вироблення медіаторів запалення інтерлейкіна-8 (ІЛ-), лейкотрієна  $V_4$ ; зниження активності «шкідливого» кисню; пригнічення хемотаксису, матриксної металопротеїнази 9. В епітеліальних клітинах інгібування ФДЕ-4 справляє дещо інший протизапальний ефект шляхом зниження рівнів ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ , збільшення продукції простагландину  $E_2$ . Численні протизапальні ефекти реалізуються також у багатьох інших клітинах і тканинах.

Що може завадити утворенню АТФ, а згодом і цАМФ? Дефіцит мікроелементів, насамперед магнію та калію.

У клітині магній представлений у вигляді сполуки з АТФ і є каталізатором шести з дев'яти реакцій гліколізу. Разом із тим магній активує аденілатциклазу, що контролює синтез цАМФ, роль якого в організмі людини полягає в передачі сигналів усередині клітини для виконання нею необхідної біологічної функції (наприклад, розслаблення гладком'язових клітин бронхів). Калій активує піруваткіназу, яка каталізує гліколіз з утворенням АТФ. Він також сприяє активації ферментних систем, що беруть участь у синтезі АТФ у процесі окисного фосфорилування. Отже, магній та калій – мікроелементи, що вкрай необхідні для синтезу АТФ і які входять до складу самої цАМФ. Без них перебіг життєво важливих біохімічних реакцій значно уповільнюється.

Отже, для того щоб інгібітор ФДЕ спрацював на 100%, у плазмі пацієнта з БА та ХОЗЛ має бути нормальний рівень мікроелементів, есенціальних для утворення АТФ, а згодом і цАМФ. Для пацієнтів із БА та ХОЗЛ характерний фонівий дефіцит калію і магнію внаслідок перманентної гіпоксемії. Крім того, у хворих, що тривалий час перебувають на базисній терапії  $\beta$ -агоністами короткої дії та інгаляційними глюкокортикостероїдами (ГКС), спостерігається електролітний дисбаланс. Відповідно, ці фактори можуть призвести до поглиблення дефіциту есенціальних мікроелементів та погіршення стану хворого, тому їх необхідно обов'язково враховувати в терапевтичних призначеннях на госпітальному етапі. Отже, терапевтичний підхід при загостреннях ХОЗЛ та БА в стаціонарних умовах має бути спрямований на усунення бронхоспазму й запалення, а також на відновлення електролітного балансу.

В Україні нещодавно був розроблений новий препарат Деркаст® («Юрія-Фарм»), який є інгібітором ФДЕ-3, ФДЕ-4 та ФДЕ-5 і, таким чином, одночасно справляє протизапальний і бронхолітичний ефект у пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ та БА.

Деркаст® – це єдиний парентеральний інгібітор ФДЕ для госпітального застосування, який має комплексну дію. Його вводять внутрішньовенно, що є доцільним у разі стаціонарного лікування хворих із середньотяжким і тяжким загостреннями БА чи ХОЗЛ, у ситуаціях, коли не працюють бронхолітики першої лінії (сальбутамол). Деркаст® – інгібітор ФДЕ із вмістом магнію і калію у плазмових концентраціях. В 1 мл препарату міститься 2 мг теофіліну (інгібітор ФДЕ) моногідрату (у перерахуванні на теофілін); 0,3 мг калію хлориду та 0,2 мг магнію хлориду гексагідрату (у перерахунку на магнію хлорид). Допоміжні речовини: динатрієва сіль бурштинової кислоти, вода для ін'єкцій. Форма випуску – 100 і 200 мл (боттлпак, скло).

Застосовують Деркаст® внутрішньовенно краплинно з розрахунку 5 мл/кг маси тіла, у середньому 300–400 мл (600–800 мг теофіліну) на добу, розподілених на 3 введення зі швидкістю 30–50 крапель на хвилину. Особам із низькою масою тіла добову дозу рекомендовано зменшити до 200–250 мл (400–500 мг теофіліну), під час першого введення вводити не більш ніж 100–125 мл (200–250 мг теофіліну). Терапевтичні ефекти розвиваються через 5–15 хв після введення і тривають близько 4–6 годин.

Діюча речовина теофілін має здатність відновлювати чутливість рецепторів до ГКС шляхом нормалізації активності деацетилази гістонів 2 типу (histone deacetylase 2 – HDAC<sub>2</sub>). Цей фермент необхідний для реалізації протизапальної дії ГКС. Необхідно наголосити, що ця властивість теофіліну проявляється навіть у разі призначення низьких доз препарату (близько 400 мг/добу). Крім того, Деркаст® відновлює чутливість  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів до  $\beta_2$ -адреноміметиків.

Плазмові концентрації іонів магнію та калію у складі препарату Деркаст® створюють необхідні умови для забезпечення швидкого терапевтичного ефекту інгібітора ФДЕ.

**?** **Ольго Степанівно, поділіться, будь ласка, власним досвідом застосування інноваційного препарату Деркаст® в умовах стаціонару. Які саме хворі найкраще реагують на терапію?**

– У нашому відділенні впродовж останнього року ми успішно застосовуємо Деркаст® при загостреннях у пацієнтів із ХОЗЛ та БА. Якщо узагальнити тип хворих, то це чоловік/жінка у віці >40 років; курить понад 10 років або кинув(ла) курити; приймає сальметерол/флутиказон або формотерол/будесонід + тіотропій як базову терапію у зв'язку з тяжким перебігом захворювання, додатково використовує сальбутамол чи беродуал 2–4 рази на день; тяжкий ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <0,7; ОФВ<sub>1</sub> 30–50% від належного) з високим тягарем симптомів: за шкалами mMRC – 2–3 бали, систолічний артеріальний тиск >10 балів, незважаючи на отримання базисної терапії; тяжкий перебіг БА; з двом чи більше загостреннями, які потребували прийому антибіотиків або системних ГКС за попередній рік.

У більшості випадків загострень захворювань наші пацієнти потребують інтенсифікації бронхолітичної та протизапальної терапії, покращення функції дихальних м'язів, мукоциліарного кліренсу. Одним із препаратів, який застосовуємо на стаціонарному етапі ведення загострень, є Деркаст®.

Деркаст® можна віднести до препаратів другої лінії стаціонарного лікування пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ та БА. Хворі, які поступають у стаціонар, уже отримали на догоспітальному етапі швидкодіючі препарати, зокрема  $\beta_2$ -адреноміметики у досить великій кількості. Частий прийом  $\beta_2$ -адреноміметиків для зняття нападу призводить до нечутливості  $\beta_2$ -адренорецепторів до  $\beta_2$ -адреноміметиків і, відповідно, їхньої недостатньої ефективності. Тому лікар в умовах стаціонару використовує препарати, які не застосовувалися на догоспітальному етапі.

Зазвичай призначаємо 300–400 мл препарату, розподіленого на 2–3 введення. Істотних побічних реакцій, які потребували б відміни препарату, у наших пацієнтів не спостерігали. Зазначаємо високу прихильність пацієнтів до терапії із застосуванням препарату Деркаст®.

Деркаст® – це засіб, який на госпітальному етапі забезпечує контроль і запалення, і бронхоспазму для пацієнтів із середньотяжким і тяжким загостреннями ХОЗЛ та БА.

Отже, успішний клінічний досвід застосування інноваційного препарату Деркаст® («Юрія-Фарм», Україна) свідчить про його безумовно високий потенціал у терапії загострень ХОЗЛ та БА. Швидкий і керований терапевтичний ефект, а також широкий профіль безпеки препарату забезпечують високу прихильність пацієнтів до лікування. Найбільшу ефективність слід очікувати у хворих із частими загостреннями в анамнезі, тобто з високою активністю запального процесу. Деркаст® – єдиний парентеральний інгібітор ФДЕ, що одночасно впливає на обидві ключові патогенетичні ланки в пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ та БА – запалення і бронхоспазм.

Розмову вела **Наталія Позднякова**

