

Інноваційний інгібітор фосфодіестераз у лікуванні загострень бронхообструктивних захворювань

15-16 березня 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 фізіотерії 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 (завжди 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, легеневи мкіозах, 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, здавлення 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 нервово-регуляторних 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 (ОФВ₁) <80% від належної величини. Найбільш ранньою ознакою БОС, особливо при ХОЗЛ, є співвідношення ОФВ₁ та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) після бронходилататорного тесту — ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%. Також існує декілька таблиць для визначення ступеня вираженості БОС із 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 β₂-агоністи короткої (КДБА — салбутамол, фенотерол) чи тривалої дії (ТДБА — сальметерол, формотерол, індакатерол, вілантерол); існують також комбінації КДБА та ТДБА);
- препарати, що блокують бронхоспазм, або холіноблокатори короткої (іпратропію бромід) чи тривалої дії (тіотропію бромід, лікопіроній). Особливою групою є ксантини, інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) — теофілін.

Незважаючи на різноманітність 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 β₂-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 «Юрія-Фарм», 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 проти-запальний ефекти. Інгібування ФДЕ 3 і 5 у клітинах непосмугованої мускулатури бронхів забезпечує її розслаблення, а інгібування ФДЕ 4 у нейтрофілах, лімфоцитах — до 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 ви-

ступають 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 гіпомангемії. У дослідженні M. Faris et al. (2015) яскраво продемонстровані електrolітні порушення з переважанням гіпомангемії у хворих із загостренням ХОЗЛ (табл. 2).

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. Гіпомангемія в пацієнтах 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

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 (рис.).

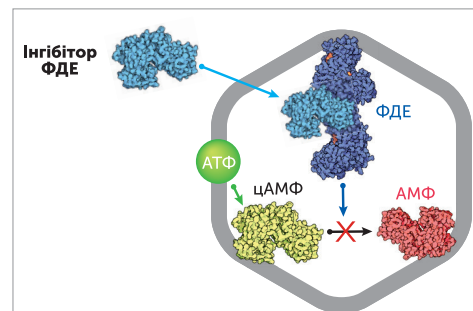


Рис. Механізм дії інгібіторів ФДЕ

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

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 фосфорильовання.

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 безпечності 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 місяці. Пацієнти застосовували базисну терапію. Деркаст® призначався в добовій дозі 5 мг/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 р/тиж;
- щоденний прийом КДБА;
- пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вд}) 60-80% від належної, добові коливання ПОШ_{вд} >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 клініко-анамнестичному, 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 ПОШ_{вд} у процесі лікування.

Згідно з результатами дослідження, Деркаст® продемонстрував ефективність у 36 обстежених (92,3%). 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® дозволяє досягати контролю над загостренням 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. Препарати комплексної дії, які зменшують/усувають запалення та бронхоспазм, мають хороші перспективи щодо надання допомоги пацієнтам із загостренням БА або ХОЗЛ (особливо на госпітальному етапі). Саме до таких медикаментів відноситься Деркаст® — лікарський засіб для інфузійного застосування, інгібітор ФДЕ з плазовими концентраціями калію та магнію.

Підготувала **Олександра Меркулова**

ДЕРКАСТ®

ЄДИНИЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНИЙ

Обґрунтований контроль
бронхоспазму та запалення
на госпітальному етапі

ПРОДУКТ РОЗРОБЛЕНИЙ
спеціально для пацієнтів із
загостренням бронхіальної астми
та ХОЗЛ*



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПО ПРЕПАРАТУ ДЕРКАСТ®

Склад. Діючі речовини: 1 мл теофіліну моногідрату (у перерахунку на теофілін) 2 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахунку на магнію хлорид) 0,2 мг. Допоміжні речовини: динатрієва сіль бурштинової кислоти, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості.** Прозора безбарвна рідина. **Фармакологічна група.** Засіб для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Теофілін, комбінація без психолептиків. Код АТХ R03D A54. **Показання.** Бронхообструктивний синдром при бронхіальній астмі, бронхіті, емфіземі легень, порушеннях з боку дихального центру (нічне пароксизмальне апное), «легеневе серце». **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину, гостра серцева недостатність, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, некомпенсована хронічна серцева недостатність, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, порушення AV-провідності, тяжка артеріальна гіпер- та гіпотензія, розповсюджений атеросклероз судин, набряк легень, геморагічний інсульт, крововилив у сітківку ока, глаукома, кровотеча в анамнезі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гастроєзофагеальний рефлюкс, епілепсія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.** Під час лікування не слід вживати алкогольні напої, велику кількість їжі та напоїв, що містять метилксантин (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола), споріднені з теофіліном препарати (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), оскільки ці речовини можуть посилити стимулюючу дію теофіліну на центральну нервову систему. Дія теофіліну може посилюватися при одночасному застосуванні алопуринолу, ацикловіру, карбімазолу, зафілукасту, циметидину, нізатидину, дисульфіраму, фенілбутазону, флувоксаміну, флуконазолу, фторхінолонів, фуросеміду, іміпенему, ізопреналіну, інтерферону альфа, ізоніазиду, антагоністів кальцію (верапаміл, дилтіазем), лінкоміцину, макролідів, аміодарону, мікселітину, метотрексату, парацетамолу, пентоксифіліну, пероральних контрацептивів, пробенециду, пропранололу, ранітидину, такрину, тіабендазолу, тіклопідину, вілоксазину або вакцини проти грипу. **Особливості застосування.** Перед введенням розчин необхідно нагріти до температури тіла. З обережністю застосовувати при захворюваннях серцево-судинної системи, печінки, при вірусній інфекції, при тривалій гіпертермії, гіпертрофії передміхурової залози, тяжкій гіпоксії, цукровому діабеті, глаукомі, особам похилого віку (від 60 до 70 років). **Застосування в період вагітності або грудного вигодовування.** Препарат протипоказаний при вагітності. За необхідності застосування препарату слід припинити грудне вигодовування. **ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ПОВНИМ ТЕКСТОМ ІНСТРУКЦІЇ**

*ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень

Даний матеріал призначений тільки для медичних фахівців та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує застосовувати ДЕРКАСТ® з цілями, що відрізняються від прописаних в інструкції. Перед призначенням ДЕРКАСТ®, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника із застосування препарату. PC №UA/15632/01/01

