

Сучасні можливості корекції позалегеневих проявів хронічного обструктивного захворювання легень

18-19 жовтня в Києві відбувся I Національний конгрес пульмонологів України. У рамках заходу було розглянуто ключові питання діагностики й лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальної астми, інтерстиціальних, професійних та спадкових захворювань легень.



Особливу зацікавленість слухачів привернула доповідь **професора кафедри фтизіатрії та пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук М.М. Островського**. Він розповів про корекцію позалегеневих системних проявів ХОЗЛ у складі комплексної терапії цього захворювання.

— Головним у веденні пацієнтів із ХОЗЛ є рання діагностика та своєчасний початок базової терапії з метою запобігання розвитку всіх можливих системних проявів захворювання. Важливим компонентом терапії є прихильність пацієнтів до лікування, яке є позитивним, що вимагає від хворих певних вольових проявів і дисципліни.

Для пацієнтів із хронічними захворюваннями легень характерна еволюція поведінки. Спочатку людина категорично заперечує наявність у неї захворювання, не дотримується жодних рекомендацій лікаря, у тому числі не використовує базову терапію. З часом пацієнти починають усвідомлювати складність свого стану та намагаються виконувати призначення свого лікаря. Потім вони дізнаються, що лікування є позитивним і вимагає щоденного прийому бронхолітичних та протизапальних засобів. На жаль, сьогодні ані подвійна, ані потрійна базова терапія не дає змоги досягнути стійкої ремісії, без ризику виникнення загострень. Крім того, незважаючи на проведені лікування й дорогі медикаменти, загострення повторюються, і в пацієнтів все частіше розвивається депресія.

За відсутності адекватного лікування виникають системні прояви захворювання. Хронічна гіпоксія призводить до дистрофічних змін в організмі, у тому числі аж до гіпоксичної енцефалопатії. Внаслідок цього пацієнти втрачають здатність адекватно оцінювати тяжкість свого стану, а прихильність до лікування різко знижується.

Під терміном «хронічне захворювання» ми розуміємо такий стан організму людини, який потребує постійного, щоденного лікування. У пацієнтів із ХОЗЛ найчастіше виникають такі супутні хронічні патології, як хвороби серцево-судинної системи, дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресія, тривога та рак легень. До системних проявів ХОЗЛ належать:

- кахексія;
- зменшення маси скелетних м'язів;
- остеопороз;
- депресія;
- нормохромна анемія;
- збільшення ризику кардіоваскулярних порушень.

Часте поєднання ХОЗЛ із кардіоваскулярними захворюваннями пояснюється тим, що певну роль у виникненні цих хвороб відіграє ендотеліальна дисфункція. Ендотелій впливає на циркуляцію кисню від аерогематологічного бар'єру легень до тих органів-мішеней, які потребують значну кількість кисню.

Ендотелій являє собою тонку напівпроникну мембрану, що відокремлює кровотік від більш глибоких структур судини, яка безперервно виробляє величезну кількість біологічно активних речовин, — це гігантський паракринний орган. Маса його — майже 2 кг.

Встановлено, що довжина моношару ендотеліальних клітин перевищує 7 км, а сумарна площа дорівнює футбольному полю. Головна роль ендотелію полягає в підтримці гомеостазу шляхом регуляції протилежних процесів, що відбуваються в організмі:

- тону судин (балансу вазоконстрикції і вазодилатації);
- анатомічної будови судин (потенціювання та інгібування факторів проліферації);
- гемостазу (потенціювання та інгібування факторів фібринолізу й агрегації тромбоцитів);
- місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів).

Речовини, що синтезуються в ендотелії, беруть участь у розвитку основного прояву ХОЗЛ — легеневої гіпертензії (ЛГ).

Оксид азоту контролює такі легеневі функції, як активність макрофагів, бронхоконстрикція та дилатація легеневих артерій. У пацієнтів із ЛГ знижується рівень NO в легенях, що виникає внаслідок порушення метаболізму L-аргініну. Так, у хворих ідіопатичною ЛГ (ІЛГ) зазначають зниження рівня L-аргініну поряд із підвищенням активності аргінази. Порушений метаболізм асиметричного диметиларгініну (ADMA) в легенях може ініціювати, стимулювати або підтримувати перебіг хронічних захворювань легень, у тому числі артеріальної ЛГ. Підвищений рівень ADMA зазначають у пацієнтів з ІЛГ.

Довідка ЗУ

Для впливу на функції ендотелію можна використовувати блокатори рецепторів до ендотеліну та антагоністи простагліну. Крім цього, можливим є використання тих речовин, які підвищують рівень ендогенного NO — головної сигнальної молекули ендотелію.

Сучасна медикаментозна терапія ЛГ включає використання блокаторів рецепторів до ендотеліну (БРЕ), інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5) та антагоністів простагліну. У більшості пацієнтів із ХОЗЛ 3-4 стадій, в яких об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду <50%, підвищується тиск у легеневій артерії, що вимагає застосування певних лікарських засобів. Проте при виборі препарату для лікування виникають такі проблеми:

- БРЕ не зареєстровані в Україні;
- похідні простагліну недоступні більшості українських пацієнтів, які не завжди мають можливість забезпечити наявність базових препаратів для лікування ХОЗЛ;
- інгібітори ФДЕ-5 є нефізіологічними, та їх дія залежить від субстрату.

Проте сьогодні є можливість розширити цей список новими даними!

L-аргінін:

- збільшує продукцію NO ([циклічний гуанозинмонофосфат] цГМФ-залежний шлях), конкурентно зменшує синтез проліну та колагену;
- викликає вазодилатацію та зменшує клітинну проліферацію міоцитів;
- пригнічує активацію тромбоцитів;
- має фібринолітичний ефект;
- блокує хемотаксис моноцитів.

L-аргінін включається на одну ланку патогенезу вище, ніж інгібітори ФДЕ-5, де запобігає інактивації цГМФ. L-аргінін збільшує продукцію NO, а також конкурентно впливає на синтез проліну й колагену. Тобто за наявності високої концентрації NO та розширених судин проліну та колагену утворюється менше.

Чому ж використання такого препарату, як Тівортін виробництва компанії «Юрія-Фарм» (1 мл препарату містить 42 мг аргініну гідрохлориду), у терапії ХОЗЛ є специфічним і патогенетично обґрунтованим? Основою незворотної бронхообструкції є пневмосклероз, що розвивається в легеневій тканині. У свою чергу, пневмосклероз викликає гіпоксію, унаслідок чого активуються фіброласти. Останні починають синтезувати

сполучну тканину, для побудови якої використовуються пролін і колаген. Якщо підвищується концентрація NO, судини розширюються, покращуються мікроциркуляція та метаболічні процеси, блокується синтез фіброластами колагену завдяки вищезазначеним метаболічним шляхам. L-аргінін викликає вазодилатацію, яка зменшує клітинну проліферацію міоцитів.

Встановлено, що в пацієнтів із ХОЗЛ 3-4 стадії, коли є ЛГ та формується хронічне легеневе серце, підвищується рівень гемоглобіну. Раніше у таких пацієнтів навіть застосовували так зване кровопускання для розрідження крові. Використання ж L-аргініну дає можливість впливати на агрегацію тромбоцитів, покращуючи реологічні властивості крові.

У деяких великих рандомізованих дослідженнях було показано, що використання L-аргініну протягом 5 діб у пацієнтів із ЛГ сприяє зниженню діастолічного артеріального тиску в легеневій артерії на 15%.

У лікарів є величезне сподівання стосовно впливу на метаболічний шлях L-аргінін-NO-цГМФ-протеїнкіназа G, а також пов'язані з ним молекули та процеси. Було докладено багато зусиль, спрямованих на виявлення нових препаратів, однак жоден із лікарських засобів, присутніх сьогодні на ринку, не забезпечив значущого поліпшення довгострокових результатів лікування пацієнтів. Тому існує певна потреба розширити розуміння молекулярних механізмів та сигнальних шляхів, що беруть участь у розвитку ЛГ. Для розробки нових стратегій лікування пацієнтів із ХОЗЛ необхідні спільні зусилля лікарів, дослідників, патофізіологів та епідеміологів.

Тівортін — донатор оксиду азоту, що характеризується широким колом показань до застосування в лікуванні багатьох внутрішніх захворювань, у тому числі патологій органів дихання.

Показання до застосування Тівортину в пульмонології

- ІЛГ.
- Хронічна постемболічна ЛГ.
- Постопераційна ЛГ.
- ЛГ новонароджених.
- ЛГ при системних захворюваннях сполучної тканини.

Фармацевтичний ринок України пропонує препарати виробництва компанії «Юрія-Фарм»: Тівортін, розчин для інфузій, у флаконі по 100 мл (100 мл містять 4,2 г аргініну гідрохлориду) та Тівортін аспартат, розчин для перорального використання, у флаконах по 100 і 200 мл (5 мл розчину містять 1 г L-аргініну аспартату).

Спосіб застосування Тівортину:

- Препарат вводять внутрішньовенно крапельно, зі швидкістю 10 крапель/хв у перші 10-15 хв, далі швидкість введення можна збільшити до 30 крапель/хв.
- Добова доза препарату — 100 мл розчину. У разі розвитку тяжких станів доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу.

Ступінчаста терапія донаторами оксиду азоту:

1. Збереження високої клінічної ефективності терапії.
2. Скорочення термінів перебування в стаціонарі.
3. Можливість лікування в амбулаторних умовах.

Курс терапії:

- 1-й етап: 7-10 днів внутрішньовенно крапельно Тівортін 4,2% розчин для інфузії 100 мл.
- 2-й етап: Тівортін аспартат per os по 5 мл 3-8 раз на добу протягом 8-15 днів, у разі необхідності повторити.

Отже, використання активного донатора оксиду азоту Тівортину в пацієнтів із ХОЗЛ сприяє корекції ендотеліальної дисфункції. Дві форми випуску препарату роблять можливим проводити зручну ступеневу схему лікування (перехід від парентерального способу використання до перорального), яка, забезпечуючи такий же терапевтичний ефект, дозволяє скоротити термін перебування пацієнта в стаціонарі та продовжити лікування в амбулаторних умовах.

Підготував **Валерій Палько**

Довідка ЗУ

Під дисфункцією ендотелію розуміють порушення балансу між факторами вазодилатації та вазоконстрикції.

Вазодилатори:

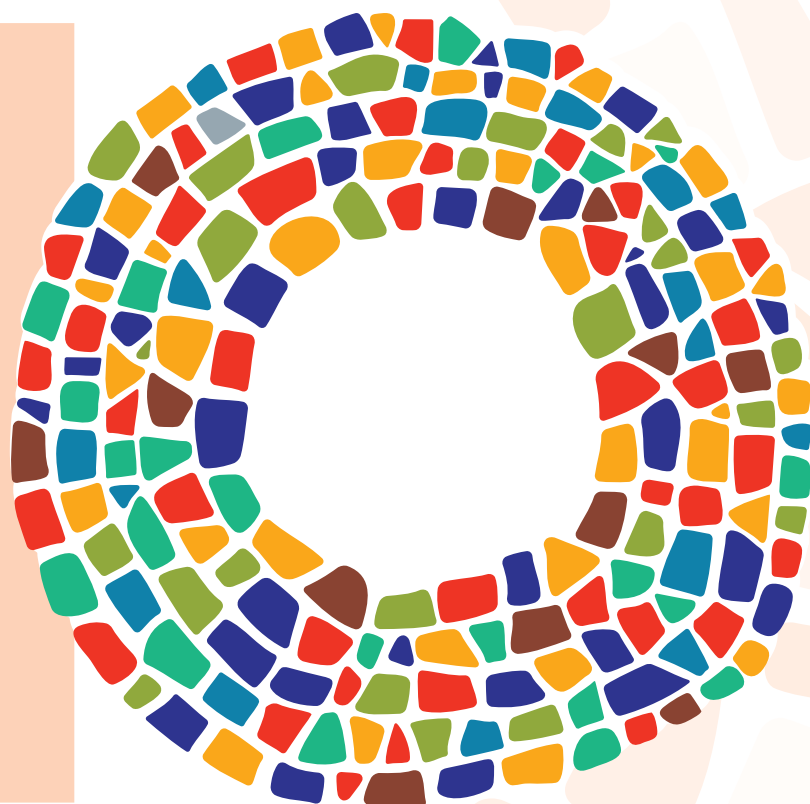
- NO (сигнальна молекула).
- Простаглілін (простагландин I2).
- Ендотеліальний фактор гіперполяризації.
- На-уретричний пептид С-типу.

Вазоконстриктори:

- Ендотелін-1.
- Тромбоксан A2.
- Простагландин H2.

ТІВОРТІН®

— незамінний донатор
окси́ду азоту



РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.

Далі Тівортін аспаратат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу,
курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспаратат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспаратату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспаратат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

 ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com

