

Клиническая практика лечения бронхообструктивного синдрома: фокус на ингибиторы фосфодиэстеразы

Бронхиальная обструкция является одним из основных синдромов, сопровождающих заболевания дыхательной системы. В современной литературе бронхообструктивный синдром (БОС), или синдром бронхиальной обструкции, определяется как универсальное патологическое состояние, которое возникает при многих заболеваниях легких и проявляется ограничением потока воздуха при дыхании, преимущественно у больных одышкой (обычно носит экспираторный характер). Факультативный БОС определяется при таких заболеваниях, как пневмония, туберкулез, легочные микозы и т.д., при этом для бронхиальной астмы (БА) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) синдром бронхиальной обструкции является облигатным. Лечение БОС при БА и ХОЗЛ, к сожалению, далеко не всегда обходится без стационара. При этом, несмотря на достижения современной медицины и наличие систематически обновляемых европейских, мировых и отечественных руководств по менеджменту бронхообструктивных заболеваний, терапия БОС по-прежнему представляется крайне сложной задачей даже для опытных специалистов. Сегодня мы рассмотрим патогенетические предпосылки отсутствия ответа на стандартную терапию у пациентов с БОС, современные возможности купирования синдрома бронхиальной обструкции с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), а также узнаем мнение практикующих врачей.

Роль хронического воспаления в развитии БОС

Согласно данным современной литературы одним из ведущих синдромов, возникающих при БА и ХОЗЛ, является воспалительный синдром (Т. Shimoda et al., 2017; D.S. Ferreira, 2017). Хроническое воспаление — как в случае БА, так и в случае ХОЗЛ — затрагивает все отделы дыхательных путей, паренхиму и сосуды легких. Воспаление дыхательных путей при формировании БОС развивается при участии эпителиальных и эндотелиальных клеток, гранулоцитов, макрофагов, моноцитов, кроме того, может наблюдаться Т-клеточная активация в ответ на антиген. В результате воспаления в дыхательных путях происходит нарушение геометрии мелких бронхов за счет утолщения стенки, закрытие просвета слизи, клеточным детритом, увеличение высвобождения провоспалительных цитокинов, развитие гиперреактивности бронхов, нарушение нервно-регуляторных механизмов за счет парасимпатической гиперреактивности (Т.Ф. Carr, 2017; M. Roth, 2014). Именно по этой причине «правильная» терапия БОС должна быть направлена в том числе на устранение хронического персистирующего воспаления.

Современные принципы управления БОС

В настоящее время поэтапное лечение БА проводится согласно действующему приказу МЗ Украины от 8.10.2013 № 868 и обновленных рекомендаций GINA-2017 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention — Глобальная стратегия по управлению и профилактике бронхиальной астмы, 2017). В обновленных рекомендациях GOLD-2017 приведена базисная терапия ХОЗЛ. Согласно положениям указанных документов к лекарственным средствам, устраняющим проявления бронхообструкции, относятся:

- препараты, воспроизводящие действие адренергической стимуляции (симпатомиметики или β_2 -агонисты) короткого действия (КДБА) — сальбутамол, фенотерол или длительного действия (ДДБА) — сальметерол, формотерол, индакатерол, вилантерол. Существуют также комбинации КДБА и ДДБА в рамках одного лекарственного средства. К ним относятся препараты, блокирующие бронхообструктивное влияние ацетилхолина на бронхи (холиноблокаторы) короткого (ипратропия бромид) или длительного действия (тиотропия бромид, гликопирроний). Особой группой являются ксантины, ингибиторы ФДЭ — теофиллин.

Практикующие врачи отмечают, что КДБА и ДДБА (даже в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами, ИГКС) довольно часто оказываются недостаточно эффективными на госпитальном этапе лечения бронхообструктивных

заболеваний. В чем же причина такого явления? Сегодня уже известно, что частый прием β_2 -адреномиметиков на догоспитальном этапе — основная причина десенситации рецепторов и, как следствие, неэффективности КДБА — первой линии терапии. Кроме того, бронхолитики, используемые с целью купирования обострения БА или ХОЗЛ, как правило, способны контролировать бронхоспазм, но не воспалительный синдром. При этом, как говорилось выше, именно персистирующее воспаление является одной из важнейших предпосылок развития БОС. Следовательно, на госпитальном этапе для быстрого купирования бронхообструкции необходимо использовать комплексный подход, устраняя как бронхоспазм, так и воспаление.

Еще одной причиной недостаточной эффективности стандартной терапии БОС на госпитальном этапе в последние годы все чаще называют электролитный дисбаланс. По какой причине он возникает? Как известно, фоновые снижения уровня калия и магния наблюдаются у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями вследствие перманентной гипоксемии (С.Т. Yang, 1996; С.В. Зайков, 2017). Однако негативно влиять на электролитный баланс может и проводимая базисная терапия. Как показали результаты недавних исследований, побочными эффектами КДБА и ИГКС являются именно нарушения электролитного состава плазмы крови пациентов. Например, в исследовании A.N. Nagdeote и Y.R. Pawade (2011) приняли участие 50 детей в возрасте 2-12 лет с БА. Все они были обследованы до начала лечения, включающего применение КДБА и ИГКС, причем последний использовался только у детей с тяжелыми симптомами заболевания. Через 15 дней терапии у пациентов были повторно взяты образцы крови для исследования уровня калия и натрия в плазме. Результаты показали, что терапия КДБА (сальбутамол) вызвала значительное снижение уровней калия в крови пациентов независимо от тяжести течения БА, в то же время не оказывая влияния на уровень плазматического натрия.

Почему, приступая к терапии БОС, очень важно учитывать состояние электролитного баланса пациента? Потому что электролитный дисбаланс у больных БА и ХОЗЛ способен приводить к недостаточной эффективности ингибиторов ФДЭ, а также являться фактором риска ухудшения состояния пациентов с обострением БА и ХОЗЛ. Причина кроется в том, что калий и магний являются эссенциальными микроэлементами для образования субстрата (цАМФ, который, в свою очередь, образуется из аденозинтрифосфорной кислоты, АТФ), за счет которого реализуются необходимые лечебные эффекты ингибитора ФДЭ.

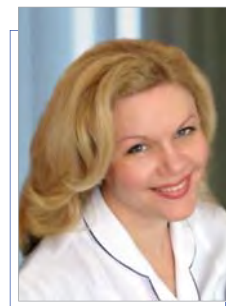
Итак, эффективное лечение БОС на госпитальном этапе, помимо купирования бронхоспазма, должно включать противовоспалительную терапию, которая проводится исключительно на фоне коррекции электролитного дисбаланса, возникающего у больных БА и ХОЗЛ как фоново (за счет гипоксемии), так и в результате длительного использования КДБА и ИГКС.

Инновационный ингибитор ФДЭ: простой и очевидный выход

Удивительно, но до недавнего времени на отечественном фармацевтическом рынке не были представлены препараты комплексного действия, способные устранять на госпитальном этапе и бронхоспазм, и воспаление, и электролитный дисбаланс одновременно у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БА и ХОЗЛ. Однако уже сегодня, в 2017 году, можно говорить о появлении у нас такого препарата. Речь идет о препарате Деркаст® (ООО «Юрия-Фарм», Украина) — высокоэффективном, современном, комплексном и уникальном в своем роде средстве. Несмотря на то что на рынке Украины препарат появился относительно недавно, он успел заслужить доверие среди врачей и пациентов. Что же отличает Деркаст® от других скоромощных средств для купирования БОС? Во-первых, Деркаст® — это единственный парентеральный ингибитор ФДЭ для госпитального применения, одновременно купирующий у пациентов с обострениями БА и ХОЗЛ и бронхоспазм, и воспаление. Ингибируя ФДЭ-3, -4, -5, Деркаст® способствует развитию бронхолитического и противовоспалительного эффектов. Входящие в состав препарата ионы калия и магния позволяют нормализовать электролитный баланс пациентов, имеющих фоновые калие- и магниемии, в том числе усугубленные длительным применением КДБА. Деркаст® выпускается в виде раствора для внутривенной инфузии, что обеспечивает быстрый и управляемый эффект. Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что Деркаст® — это принципиально новый препарат, способный воздействовать на все звенья патогенеза обострения БА и ХОЗЛ. Эффективны и безопасность Деркаста подтверждены в ходе уже завершенных и ныне проводимых клинических исследований. Однако, что говорит реальный опыт использования препарата на практике?

Деркаст® в реальной клинической практике

Мы попросили практикующих специалистов, ежедневно сталкивающихся с трудностями купирования БОС, высказать основанное на личном опыте мнение о применении препарата Деркаст®, об эффективности и безопасности назначенной им терапии.



Руководитель аллергологического центра Медицинского центра «Васеда», врач-аллерголог высшей категории, кандидат медицинских наук Лилия Дмитриевна Витик:

— БА и ХОЗЛ относятся к тем заболеваниям респи-

раторного тракта, в лечении которых, к сожалению, далеко не всегда удается обойтись без стационарного этапа. Как правило, ургентная помощь таким больным в стационарах оказывается с акцентом на устранение бронхоспазма. При этом даже из определений указанных нозологий очевидно, что воспаление — один из ключевых патогенетических механизмов развития заболевания. Так, морфологическим субстратом БА служит хроническое неинфекционное воспаление слизистой оболочки бронхов, отличительной особенностью которого является наличие среди клеточных элементов воспалительного инфильтрата большого количества эозинофильных лейкоцитов. Это позволяет назвать воспаление эозинофильным, хотя в патогенезе заболевания ведущую роль, по всей видимости, играют не эозинофилы, а тучные клетки и Т-лимфоциты. Признаком эозинофильного воспаления бронхов служит эозинофилия мокроты, когда среди содержащихся в мокроте лейкоцитов более 5% приходится на эозинофилы. Морфологическим же субстратом ХОЗЛ служит хроническое неинфекционное воспаление, при котором в воспалительном инфильтрате и мокроте преобладают нейтрофильные лейкоциты. Воспаление стимулирует секрецию бронхиальных желез и угнетает функцию мерцательного эпителия. В результате развивается мукоцилиарная недостаточность, то есть несоответствие между количеством бронхиального секрета и способностью мерцательного эпителия его эвакуировать.

Понимая патогенетическую основу развития обострений БА и ХОЗЛ, на стационарном этапе не стоит рассчитывать только на бронхорасширяющие средства (симпатомиметики и/или холинолитики короткого или пролонгированного действия). Кроме того, важно помнить о таком явлении, как десенсиентация рецепторов бронхов к КДБА. Последнее может развиваться при длительном использовании как завышенных (пациенты иногда не сообщают о самостоятельном увеличении дозы и кратности приема базисного препарата), так и стандартных доз КДБА. Нужно отметить, что практикующие врачи в целом знакомы с известной схемой ступенчатой терапии БА, которая включена в ежегодно обновляемые рекомендации GINA. Напомню, что на 2-м, 3-м и 4-м шагах (согласно GINA-2017) в качестве второй линии терапии можно использовать ингибиторы ФДЭ (теофиллин). На практике об этом иногда забывают, предпочитая увеличивать дозы ИКС или добавлять оральные глюкокортикостероиды уже на 3-4-м шагах. При этом ингибиторы ФДЭ демонстрируют хорошую практическую эффективность на госпитальном этапе. В своей клинической практике я довольно часто использую инновационную форму ингибитора ФДЭ в виде препарата Деркаст®. Его применение патогенетически обосновано (устраняются бронхоспазм, воспаление и электролитный дисбаланс одновременно),

