

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали III Міжнародної
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

14-15 березня 2019 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 262 від 09 серпня 2018 року*

Харків
НФаУ
2019

Редакційна колегія:

Головний редактор – проф. А. А. Котвіцька

Заступник головного редактора – проф. І. В. Кіреєв

Члени редакційної колегії: проф. Т. В. Крутських, проф. А. Л. Загайко, проф. Л. В. Галій, проф. П. І. Потейко, проф. Н. М. Кононенко, доц. М. Г. Бакуменко, проф. О. М. Кошовий, доц. В. Є. Кашута, доц. О. О. Рябова, доц. Н. В. Жаботинська, доц. Н. М. Трищук, доц. М. В. Савохіна, І. Б. Кніженко

Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призна-
Л 56 чення лікарських засобів»: матеріали III Міжнар. наук.-практ.
конф. (14-15 березня 2019 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2019. –
Т. 1. – 252 с. – (Серія «Наука»).

ISSN 2412-0456

Збірник містить статті і тези доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», де розглядаються проблеми фармакотерапії захворювань людини, наводяться результати експериментальних та клінічних досліджень, аспекти вивчення й упровадження нових лікарських засобів, доклінічні фармакологічні дослідження біологічно активних речовин природного і синтетичного походження. Наведено також праці, присвячені особливостям викладання медико-біологічних і клінічних дисциплін у закладах вищої освіти.

Видання розраховано на широке коло наукових і практичних працівників медицини і фармації.

Відповідальність за зміст наведених матеріалів несуть автори.

УДК 615:616-08

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ БРОНХО-ЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Оспанова Т.С., Авдеева О.В., Піонова О.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Муковісцидоз (кістозний фіброз) є найбільш поширеним летальним спадковим захворюванням з аутосомно-рецесивним успадкуванням у осіб європеїдної раси. Причиною захворювання є мутації в обох алелях гена, який локалізований на довгому плечі хромосоми 7 (7q31). Існує більше ніж дві тисячі мутацій, але найчастіше зустрічається мутація F508del (в середньому в усьому світі близько 66%, з коливання в різних популяціях Європи від 30% в Туреччині до 88% у Нідерландах).

З моменту виділення в самостійну нозологічну одиницю і до тепер муковісцидоз залишається важливою медико-соціальною проблемою. Стандартизація методик виявлення хвороби в перші місяці життя дитини забезпечує своєчасну постановку діагнозу та, відповідно, ранній початок лікування наявних порушень. З іншого боку, розвиток медичної науки, фармацевтики, накопичення досвіду ведення таких пацієнтів дає можливість корекції багатосторонніх патологічних станів, що розвиваються в організмі хворих на муковісцидоз. Результатом цього є істотне подовження тривалості життя. Відповідно до Звіту ВО-ОЗ, що базується на національних реєстрах пацієнтів Фонду МВ, середня тривалість життя цієї когорти хворих наразі становить 33,4 роки, коливаючись у межах від 15 років (Сальвадор, Індія та Болгарія) до 35-40 років (США та Великобританія) [3].

За даними багатьох авторів середня тривалість життя пацієнтів збільшилася з 6 місяців у 1940 році до 38 років зараз. У розвинених країнах постійно відбувається зростання цього показника. Чим пізніше народжена дитина з такою патологією, тим якісніше лікування вона отримує і, отже, прогнози щодо тривалості її життя, будуть краще. У країнах Європейського Союзу вік 47% пацієнтів з МВ перевищує 18 років, близько 5% - старше 40 років. На жаль, в Україні сьогодні ми не маємо чіткої статистики щодо даної патології. За даними МОЗ України зареєстровано 670 дітей хворих на муковісцидоз. За даними регіональних центрів, які займаються цією проблемою, кількість дорослих пацієнтів налічує понад 200 осіб. В Харкові та області на обліку знаходиться 29 дорослих пацієнта із муковісцидозом: віком до 20 років – 5 осіб, 20-29 років – 15 осіб, 30-38 років – 9 осіб. Патологію бронхо-легеневої системи середнього та важкого ступеня мають 16 пацієнтів, серед яких близько 50% є інфікованими *P. aeruginosa*.

І якщо в більшості регіонів допомога хворим дитячого віку здійснюється в спеціалізованих центрах, то досягаючи 18-річчя, такі пацієнти залишаються без належної уваги. Ці хворі змушені звертатися за медичною допомогою в різні медичні установи, фахівці яких не володіють достатнім рівнем знань і досвіду з ведення такої категорії хворих.

Не дивлячись на поліорганне ураження, найбільш значущим в оцінці важкості стану пацієнта, у визначенні прогнозу для життя є бронхо-легенева патологія, прогресування якої часто є причиною летального ісходу. Характерною особливістю для всіх пацієнтів є гіперпродукція аномально в'язкого секрету в бронхіальному дереві, що призводить до закупорки просвіту бронхів, активізації та підтримки запального процесу, який також пов'язаний з дисфункцією трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу в нейтрофілах і макрофагах. Таким чином, вже на першому році життя таких пацієнтів виникають сприятливі умови для колонізації бронхіального дерева різними патогенними мікроорганізмами. Надалі хронічна інфекція стає одним з ключових чинників, що ведуть до прогресування бронхо-легеневої патології яка є однією з основних причин смертності пацієнтів.

З огляду на все перераховане вище, обговорення тактики ведення дорослих пацієнтів з ураженням органів дихальної системи при муковісцидозі є вкрай актуальним.

Стратегія лікування патології дихальної системи у пацієнтів з муковісцидозом має ряд відмінних рис. Основними цілями терапевтичного втручання є ерадикація мікробного агенту і поліпшення бронхо-альвеолярного лаважу. З цією метою в план лікування включають:

1. Антибактеріальні препарати в різних режимах введення (оральний, інгаляційний, парентеральний)
2. Муколітичні засоби
3. Бронходилататори
4. Протизапальні препарати

Однак грамотна фармакотерапія - це тільки один із засобів впливу на патологічний процес в дихальній системі. І вона може виявитися малоефективною без використання фізіотерапевтичних заходів (кінезіотерапії) для стимуляції відходження мокроти. У дитячому віці контроль за виконанням повного комплексу заходів лежить на батьках. Дорослого ж пацієнта необхідно додатково мотивувати і контролювати, оскільки часто такі пацієнти мають ряд психоемоційних особливостей, прагнення вийти з-під «зайвого» батьківського піклування.

Антибактеріальні препарати. Використання АБ при муковісцидозі має ряд характерних особливостей. На сьогоднішній день немає абсолютно чіткого уявлення про тривалість і частоту курсів антибактеріальної терапії. Однак, згідно з літературними даними, є певна тенденція до більш раннього (при появі перших ознак загострення бронхо-легеневого процесу) призначення антибіотиків і більш тривалого їх застосування, а також їх застосування з профілактичною метою. Вибір препарату безпосередньо залежить від виділеного мікробного агенту або їх поєднання, тяжкості загострень, їх частоти.

Спектр мікроорганізмів, що виявляються в дихальних шляхах пацієнтів з МВ, виявився значно ширше, ніж вважали раніше [11]. З використанням сучасної техніки стало можливим визначення мікроорганізмів, що не виявляли раніше, особливо мікроаерофільних і анаеробних бактерій [6]. Ступінь патогенності

цих бактерій і їх складні взаємодії з іншими бактеріями в дихальних шляхах досі ще не повністю досліджені. У деяких дослідженнях показано, що відсутність мікробного різноманітності в дихальних шляхах корелює з більш важким перебігом хвороби, і може бути частково обумовлено застосуванням антибіотику терапії [2].

Серед інфекційних агентів, які мають ключове значення при МВ виділяють *S. aureus*, *P. aeruginosa*. В зв'язку з хронічною персистенцією процесу ці мікроорганізми мають свій фенотип - спостерігається поява мукоїдних або малих колоніальних варіацій. *Staphylococcus aureus* є провідним мікробним агентом, який висівають з бронхіального секрету хворих МВ перших років життя. *P. aeruginosa* найбільш часто виділяється у хворих всіх вікових груп, але дорослі пацієнти значно частіше мають даний патоген. За епідеміологічними даними Організації муковісцидозу США (Cystic Fibrosis Foundation), що базується на обстеженні 20000 пацієнтів з МВ, 28,9% пацієнтів у віковій групі 2-5 років і 81,3% у віковій групі 26-30 років інфіковані *P. aeruginosa* [3]. Крім того останнім часом часто виділяють бактерії видів *B. ceratia*, *S. maltophilia*, *Achromobacter species*, нетуберкульозні мікобактерії.

Вибір антибактеріального препарату залежить від мети призначення (профілактика або лікування загострення) і спектра мікроорганізмів, що підтримують запальний процес в бронхах. Доцільність профілактичного призначення антибіотиків при інфікуванні *S. aureus* досі активно обговорюється. Поряд зі зниженням частоти висіву стафілокока і зменшенням числа госпіталізацій, дана тактика не приводила до довгострокового поліпшення функції легень і сприяла збільшенню частоти випадків інфікування *P. aeruginosa*.

При наявності персистуючої інфекції *S. aureus* рекомендовано використовувати безперервний або переривчастий режим антистафілококових антибіотиків (диклоксацилін, цефалексин, амоксицилін/клавуланат, еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, кліндаміцин). Лікування вибору для метицилін-резистентних штамів *S. aureus* являє собою ванкоміцин; альтернативні методи лікування включають кліндаміцин, триметоприм/сульфаметоксазол і хінолони для осіб, які не переносять ванкоміцин, якщо тестування чутливості вказує на їх активність. Деякі штами, стійкі до метициліну *S. aureus*, тепер демонструють резистентність до глікопептидів, таких як ванкоміцин, і в цій постановці оксазолідинон, такий як лінезолід, може бути ефективним [8]

При інфікуванні *P. aeruginosa* спеціалісти різних країн висловлюють згоду щодо лікувальної тактики та рекомендують призначення протимікробних препаратів у наступних випадках: при загостренні бронхо-легеневого процесу; профілактично у хворих без ознак загострення при перших висівах з мокротиння *P. aeruginosa* з метою попередження розвитку хронічної синьогнійної інфекції, а також хворим з хронічною синьогнійною інфекцією з метою попередження прогресування бронхо-легеневого процесу [1].

З метою ерадикації гострої інфекції *P. aeruginosa* рекомендовано використовувати декілька варіантів режимів лікування, а саме небулайзерну терапію протягом 28 днів розчину тобраміцину для інгаляції і до 3 місяців комбінації

розбавленого колістиметату та перорального ципрофлоксацину [4]. Крім того, результати використання інгаляційних аміноглікозидів були обнадійливими і продемонстрували поліпшену функцію легень та/або зниження рівня госпіталізації [8]. При не ефективності ерадикаційної терапії рекомендована ін'єкційна антибіотикотерапія (протягом більш ніж 14 діб) хронічної інфекції з використанням фтохінолонів та аміноглікозидів [8, 10] в комбінації з нейбулайзерною антибіотикотерапією (тобраміцин, азтреонам, колістиметат) протягом 28 днів чергуючись з перервою на 28 днів [4]. Поряд з цим рекомендована підтримуюча антибіотикотерапія з використанням макролідів (еритроміцин, кларитроміцин і азитроміцин), яка покращує функцію легень і знижує терміни легеневих загострень у хронічно-інфікованих пацієнтів.

Муколітичні засоби. Поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету при муковісцидозі така ж важлива задача, як і боротьба з інфекцією. Лікування проводиться постійно. Найкращу доказову базу має такий фермент як дорназа альфа, який рекомендований до щоденного прийому шляхом інгаляцій. Крім того використовуються різні класи муколітичних препаратів: група тіолів (5% унітіол, 20% ацетилцистеїн), стимулятори вироблення легеневого сурфактанта (мукосольван, лазолван та ін.) та мукорегулятори (карбоцистеїн). Широко застосовується і розчин NaCl у різній концентрації (0,9% - 3% - 7% - 9% NaCl). При використанні будь-яких лікарських засобів за допомогою небулайзера слід чітко виконувати інструкції щодо техніки інгаляції, а так само для профілактики бронхоспазму під час процедури можна використовувати бронходилататори. Дуже важливим моментом, що забезпечує успіх терапії є підключення методів кінезіотерапії для найбільш ефективного звільнення бронхів від розрідженого секрету.

Бронходилататори. Бронходилататори відомі своєю здатністю посилювати мукоциліарний кліренс і, таким чином, потенційно можуть бути корисними для пацієнтів з МВ, навіть якщо немає зворотньої обструкції дихальних шляхів. Дійсно, користь для тривалого застосування бронхолітиків у пацієнтів з МВ була продемонстрована з зворотньою обструкцією або без неї. Проте, бронходилатація теоретично може погіршити динамічний колапс дихальних шляхів через зменшення тону м'язів дихальних шляхів, особливо у пацієнтів з тяжкою бронхоектазією [9]. Саме тому, не існує чітких рекомендацій щодо використання бронходилататорів у хворих на МВ. Відповідно до літературних даних можливе застосування інгаляційних β -агоністів, холінолітиків та глюкокортикостероїдів, у вигляді моно- або комбінованої терапії.

Протизапальні препарати. Наявність тривалого запального процесу в легенях розглядається як один з потужних факторів, що ведуть до втрати легеневої функції. Використання кортикостероїдів (системне та інгаляційне) не є виправданим зважаючи на велику кількість побічних ефектів. Нестероїдні протизапальні засоби мають подібні ефекти і більш високий індекс безпеки. Найбільшу доказову базу має ібупрофен при призначенні тривалими курсами в високих дозах у дітей і підлітків.

Паралельно до зростання кількості дорослих пацієнтів зростає складність їх лікування. Добре відомі такі ускладнення, як наприклад, МВ – асоційований діабет, масивне кровохаркання, пневмоторакс, які частіше зустрічаються у дорослих пацієнтів. Лікування інфекцій, що викликані мультирезистентними мікроорганізмами, ускладнюється частими побічними реакціями на препарати (у тому числі нирковою недостатністю), проявами токсичності (ототоксичний ефект аміноглікозидів) [5, 7]. Крім того часто стають на перешкоді проблеми, що пов'язані з судинним доступом. Хронічне системне запалення призводить до серцево-судинних ускладнень.

Висновки

Відповідно до даних робочої групи Європейського респіраторного товариства та Європейського товариства кістозного фіброзу кількість дорослих хворих на муковісцидоз збільшиться на 50% до 2025 року. Введення обов'язкового неонатального скринінгу та постійне вдосконалювання медичної допомоги таким пацієнтам в Україні сприяють збільшенню кількості хворих на муковісцидоз дитячого та дорослого віку. Саме тому, підготовка фахівців, зокрема пульмонологів, щодо тактики ведення бронхо-легеневої патології у дорослих хворих на муковісцидоз та всебічне вивчення особливостей фармакотерапії муковісцидозу є вкрай важливою клінічною проблемою.

Література

1. Ленарт Т.В., Антибактериальная терапия муковисцидоза у детей / Т.В. Ленарт / Газета «Новости медицины и фармации»: Антимикробная и противовирусная терапия (236). – 2008 (тематический номер). – URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/4823
2. Chmiel J.F. Antibiotic and Anti-Inflammatory Therapies for Cystic Fibrosis / J.F. Chmiel, M.W. Konstan, J.S. Elborn / Cold Spring Harb Perspect Med. – 2013. – Vol. 3(10). – p. a009779.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2011. Cystic Fibrosis Foundation; 2012.
4. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / Castellani C. et al. / Journal of Cystic Fibrosis 17 – 2018. – p.153–178
5. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis / Roehmel J.F., Schwarz C., Mehl A. et al. // J. Cyst. Fibros. – 2014. – Vol.13. – p.205–211.
6. Lipuma J.J. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis / J.J. Lipuma // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23. – p. 299–323
7. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis / Plant B.J., Goss C.H., Plant W.D., et al. // Lancet Respir. Med. – 2013. – Vol.1. – p.164–174
8. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis / Ronald L. Gibson, Jane L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. –Vol.168. – p.918 – 951.

9. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: Common, but not associated with characteristics of asthma / Levine H. et al. / *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2016. – Vol.15. – p.652–659
10. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis /G. Ryan, M. Singh, K. Dwan // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol.3. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub2>.
11. Use of culture and molecular analysis to determine the effect of antibiotic treatment on microbial community diversity and abundance during exacerbation in patients with cystic fibrosis / Tunney M.M., Klem E.R., Fodor A.A. et al. // *Thorax*. – 2011. –Vol. 66(7). – p.579-84.

Махмудов С. Д., Хонкелдиева М. Т., Кунафиев Р. Ж., Турабоев Ш. М., Абрекова Н. Н., Сагдуллаев Б. Т. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА СУБСТАНЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «РАВНОЛ» МЕТОДОМ ПОРОШКОВОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ.....	136
Моисеева Н.В., Капустянская А.А., Вахненко А.В., Румянцева М.А., Островская Г.Ю. КОМПЛЕКСНЫЕ ПАТТЕРНЫ КОМОРБИДНОСТИ:ХОБЛ И ДЕПРЕССИЯ. АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	141
Осолодченко Т. П., Пономаренко С. В., Андреева І. Д. БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	147
Оспанова Т.С., Авдеева О.В., Піонова О.М. ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ БРОНХО- ЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ.....	151
Оспанова Т.С., Семидоцька Ж.Д., Чернякова І.О., Авдеева О.В., Трифонова Н.С., Піонова О.М. ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ПАЦІЄНТІВ	157
Рахимова О.Р, Журабоева М.Д. ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ГРЕЦКОГО ОРЕХА	164
Романова И. С., Косик Д. Ю. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ	169
Савохіна М.В., Молочна С.Є., Качанова О.А., Хижняк В.М. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ДЕПРЕСІЇ.....	175
Самура Б.Б., Самура Б.А., Корниенко В.И. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТРЕТБУТИЛФЕНОКСИПРОПИЛКСАНТИНА	179
Самура И.Б., Романенко Н.И., Иванченко Д.Г., Тихоновский А.В. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-м-ЭТИЛФЕНОКСИПРОПИЛКСАНТИНА	184
Самура І.Б. ЕЛЕМЕНТИ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ВИКЛАДАННІ ФАРМАКОЛОГІЇ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ.....	189
Самура І.Б., Романенко М.І., Іванченко Д.Г. ЗАЛЕЖНІСТЬ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ 8-АМІНО-ЗАМІЩЕННИХ-7-β-ГІДРОКСИ – γ-м-ЕТИЛФЕНОКСИПРОПІЛ-КСАНТИНІВ	196
Самура Т.А. N-ТЕРМИНАЛЬНИЙ ФРАГМЕНТ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА.....	201