

Персоніфікована медицина: Окістар Гіаль 7 у терапії респіраторної форми муковісцидозу

Ще у 50-ті роки минулого сторіччя муковісцидоз (МВ) відносили до розряду «фатальних захворювань», оскільки 60% хворих на нього помирали у віці до 1 року. Сьогодні розширення знань про захворювання та спеціалізована допомога при МВ дали в результаті відчутне покращення показника виживання пацієнтів за останні десятиліття. Із впровадженням скринінгу новонароджених у багатьох європейських країнах розширюється об'єм медичної допомоги у центрах для когорти пацієнтів, котрі мають мінімальну патологію легень на час встановлення діагнозу, і тому в перспективі їх може очікувати набагато краща якість і ще більша тривалість життя, ніж це було можливим раніше.

Муковісцидоз: загальні відомості

Кістозний фіброз (муковісцидоз, МВ) — одне з найбільш поширених моногенних аутомосно-рецесивних захворювань, яке характеризується продукцією екзокринними залозами секрету підвищеної в'язкості з розвитком універсальної вторинної екзокринопатії у життєво важливих органах та системах (переважно бронхолегеневій, травній).

Природний перебіг МВ є тяжким, прогноз — негативним. Проте, із запровадженням спеціалізованої допомоги, середня тривалість життя хворих на МВ у розвинутих країнах постійно зростає, і чим пізніше народжуються такі хворі, тим якісніше лікування вони отримують. За прогнозом J.A. Dodge (2006), у дітей із МВ, народжених у 2000 році, очікувана середня тривалість життя становитиме 50 років.

Розвиток МВ зумовлений мутацією гена трансмембранного регуляторного білка МВ (ТРБМ). Вперше мутацію білка ТРБМ було виявлено у 1989 році; частота МВ у світі становить у середньому 1:2500 новонароджених. В Україні ця цифра досягає 1:7000, проте точну частоту МВ на сьогоднішній день не встановлено, а реальна поширеність цього тяжкого захворювання є значно більшою.

Патогенез легеневих уражень при МВ

Білок ТРБМ являє собою цАМФ-активований Сl-канал на апікальній поверхні епітеліальних клітин, котрий регулює зворотне всмоктування іонів Na^+ і забезпечує транспортування Cl^- та інших іонів. У результаті порушення транспортування іонів Cl^- та збільшення зворотного всмоктування Na^+ змінюється електролітний склад секрету екзокринних залоз, знижується та/або припиняється секреція рідини, підвищується в'язкість слизу. Виділення в'язкого слизу значно утруднюється, що призводить до його застою із розширенням вивідних протоків екзокринних залоз, утворенням кіст, атрофією залозистих тканин та розвитком прогресуючого фіброзу зі стійким порушенням функцій життєво важливих органів та систем.

Усі ці патологічні процеси зумовлюють розвиток основних клінічних проявів МВ: хронічний обструктивний процес у дихальних шляхах, який супроводжується рекурентною бактеріальною інфекцією, розлади системи травлення із недостатністю екзокринної функції підшлункової залози, підвищення вмісту електролітів поту тощо.

У 90% випадків якість та тривалість життя визначають ступінь ураження бронхолегеневої системи та перебіг патологічного процесу у хворих на МВ.

Постійне утворення та накопичення в'язкого бронхіального секрету призводить до вираженої обструкції дихальних шляхів, створення сприятливого середовища для розмноження патологічної мікрофлори і розвитку хронічного запалення. Прогресуюча бронхолегенева обструкція та хронічне запалення призводять до розвитку фіброзу, руйнування клітинних структур дихальної системи та формування бронхіолектазів, бронхоектазів, ателектазів, емфіземи, наростання гіпоксемії, розвитку легеневої гіпертензії і легеневого серця. При цьому формується так зване «порочне коло»: обструкція дихальних шляхів — інфекція — хронічне запалення (рис.).

Хронічне запалення бронхолегеневої системи при МВ також має низку особливостей:

- накопичення великої кількості активних нейтрофілів у дихальних шляхах;
- порушення процесів апоптозу клітин із утворенням великих фрагментів ДНК та клітинних уламків, що виділяються у позаклітинний простір і додатково збільшують в'язкість мокротиння;
- активація нетозу (утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП) зруйнованих ланцюжків ДНК), що є одним із важливих факторів збільшення в'язкості мокротиння.

Слід зауважити, що нетоз є одним із головних факторів колонізації дихальних шляхів патогенами, особливо такими, що утворюють біоплівки, які додатково утруднюють перебіг та лікування хронічного запалення при МВ. У мікробному пейзажі переважають золотистий стафілокок, гемофільна та синьогнійна палички.

Разом із тим, дослідження останніх років також показали, що хронічне запалення дихальних шляхів виявляється навіть за відсутності інфекції, оскільки пов'язане із дисфункцією білка ТРБМ та порушенням водно-електролітного балансу. Тому для зупинки запалення, лікування і попередження загострень тяжких легеневих проявів МВ недостатньо тільки антибактеріальних препаратів, а потрібна постійна муколітична терапія гідраторами.

Підтримуюча терапія при МВ

Відповідно до стандартів і директив Європейського товариства з кістозного фіброзу (ECSF-2014) та уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при МВ, затвердженого наказом МОЗ України від 15.07.2016 № 723, хворим призначається спеціальне лікування із залученням спеціалістів мультидисциплінарної команди моніторингового супроводу медичного закладу, визначеного для надання допомоги при цій патології. Головним принципом лікування МВ є персоніфікований підхід, який включає медикаментозні та немедикаментозні методи терапії, спрямовані на попередження прогресування ураження дихальної системи, раннє виявлення та лікування загострень, збереження функції легень та інших органів і систем, подовження тривалості та покращення якості життя пацієнтів.

Метою базисної підтримуючої терапії при МВ є уповільнення прогресування патологічних процесів у дихальній системі, досягнення максимально наближеного до здорових людей способу життя пацієнта, контроль над респіраторними інфекціями та забезпечення висококалорійного адекватного харчування. Немедикаментозне лікування є важливою частиною базисної терапії МВ і скероване на дотримання режиму гідратації, постійне дренування бронхіального дерева, запобігання обструкції дихальних шляхів

в'язким мокротинням: виконання пацієнтом дихальних вправ, відкашлювання, різних методів фізіотерапії, кінезіотерапії, у тому числі із використанням спеціальних пристроїв, заняття спортом.

Медикаментозні засоби підтримуючої терапії включають у себе наступні групи препаратів: муколітики, антибіотики, протигрибкові препарати.

Муколітична терапія повинна проводитися постійно протягом життя хворого і має на меті нормалізацію реологічних властивостей мокротиння та його ефективної евакуації з дихальних шляхів. Муколітиками з доведеною ефективністю саме при МВ є ферментний препарат дорназа альфа та гіпертонічний розчин натрію хлориду 3%, 7%.

Дорназа альфа — фермент із протизапальною й антибактеріальною активністю, який розріджує слиз. Результати досліджень продемонстрували покращення функції легень і скорочення числа загострень МВ незалежно від тяжкості захворювання (Jones A.P. et al., 2010; Konstan M.W. et al., 2011).

Відповідно до чинного уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги при МВ, дорназа альфа призначається пацієнтам ≥ 5 років у комбінації зі стандартною терапією з показником ФЖЄЛ $\geq 40\%$ від норми. Препарат вводиться за годину до фізіотерапії.

Для регідратації та розрідження мокротиння і покращення мукоциліарного транспортування використовується гіпертонічний розчин NaCl (7%), який вводиться безпосередньо перед проведенням фізіотерапії у вигляді інгаляцій.

Результати клінічних досліджень показали, що короткотривале застосування гіпертонічного розчину NaCl у хворих на МВ покращує реологічні властивості мокротиння (King M. et al., 1997; Wills P.J. et al., 1997), регідратацію дихальних шляхів (Tarran R. et al., 2001), мукоциліарний кліренс та легеневу функцію (Ballmann M. et al., 2002). Довготривале застосування препарату є безпечним та ефективним, скорочує кількість легеневих загострень і покращує функцію легень у хворих на МВ (Elkins M.R. et al., 2006).

У комплексі заходів з очищення та дренування дихальних шляхів також можливе використання інших муколітиків (ацетилцистеїн, карбоцистеїн) у вигляді інгаляцій або перорально.

Застосування антибіотиків із метою контролю інфекцій при МВ має певні особливості. Інфекції при МВ можна розділити на ранні (первинний висів), такі, що перемежуються, і хронічні. На сьогоднішній

Продовження на стор. 40

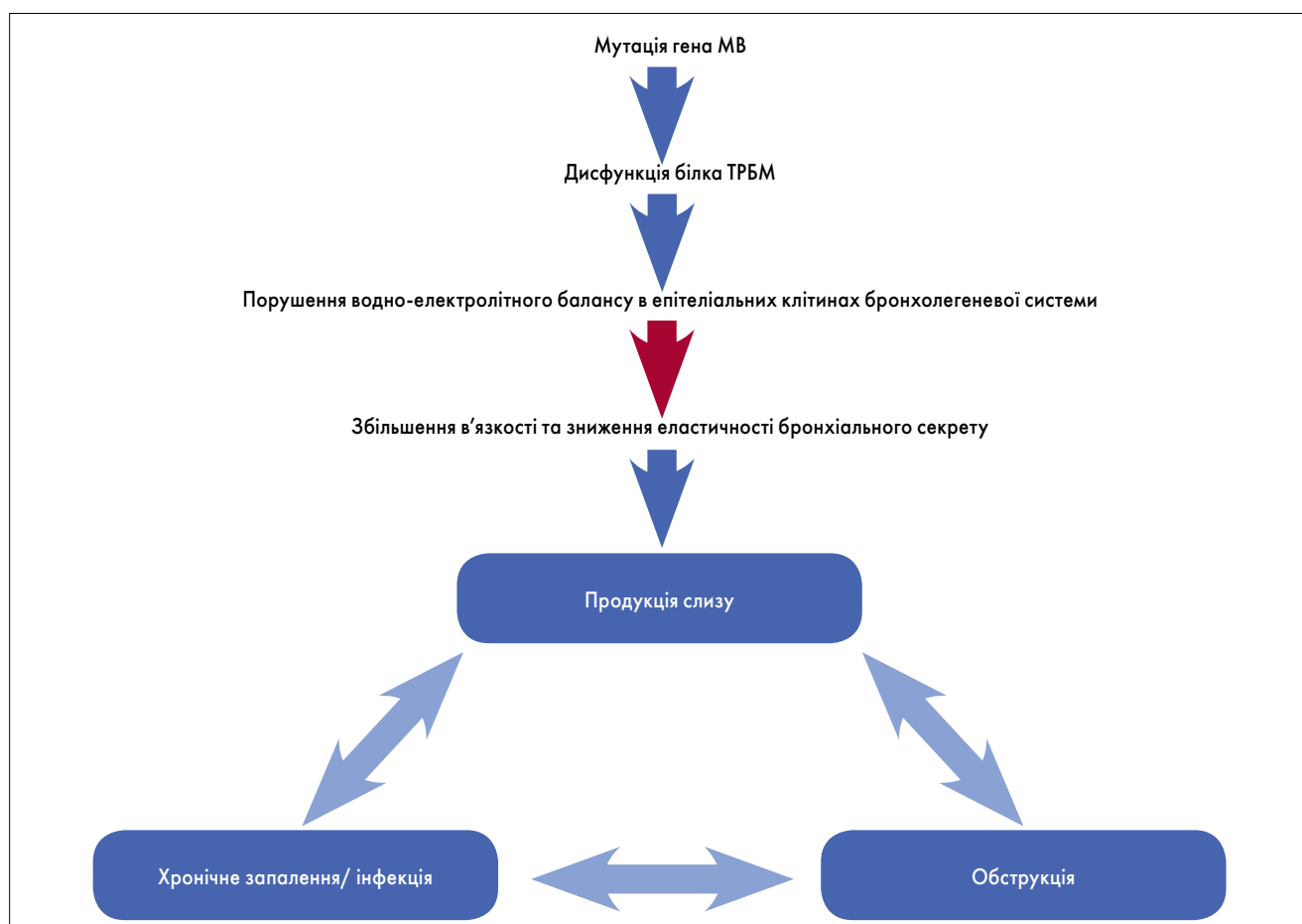


Рис. Схема порушення функції дихальної системи у хворих на МВ

Персоніфікована медицина: Окістар Гіаль 7 у терапії респіраторної форми муковісцидозу

Продовження. Початок на стор. 39.

день застосовується тактика раннього призначення антибактеріальної терапії (АБТ) при первинній інфекції з використанням різних шляхів введення (пероральний, інгаляційний, доведений) та використання антибіотиків із профілактичною метою. Така тактика дозволяє попередити або затримати розвиток хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів. Вибір препарату визначається видом і чутливістю патогенів, які виділяють із бронхіального секрету конкретного хворого. Інгаляційна АБТ із доведеною ефективністю скорочує кількість загострень, покращує функцію легень і полегшує респіраторні симптоми, тому вона є частиною підтримуючої базисної терапії. Інгаляційна АБТ призначається або у вигляді тривалої монотерапії, або із чередуванням антибіотиків. Доведено, що користь від такої терапії переважає ризик, пов'язаний із розвитком резистентності патогенів (Ryan G. et al., 2011; Mogayzel P.J. et al., 2013).

За рекомендаціями ECSF-2014, культивування мокротиння має включати оцінку грибків у кожного пацієнта з МВ, який не відповідає на адекватну АБТ у випадках погіршення стану. Зазвичай у мокротинні таких пацієнтів виявляють *Aspergillus fumigatus*, що викликають тяжке ускладнення — бронхолегеневий аспергільоз, та інші грибки. Лікування грибкових ускладнень включає пероральний преднізолон та протигрибкові препарати.

Терапія загострень легневих проявів при МВ

Відповідно до чинного уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги при МВ, поява у хворого ознак загострення (посилення кашлю, біль у грудній клітці при кашлі, зміна характеру мокротиння, слабкість, нездужання, поява або наростання задишки тощо) потребують негайної консультації спеціалістів та/або госпіталізації у спеціалізований заклад надання медичної допомоги при МВ. Головним принципом лікування на даному етапі є індивідуальний підхід, а метою — зменшення тяжкості та кількості загострень,

збереження функції легень та інших внутрішніх органів і систем, подовження тривалості й якості життя хворого на МВ. Специфіка захворювання з ураженням багатьох органів та систем потребує одночасного застосування декількох лікарських засобів, частина яких повинна застосовуватись пожиттєво у якості підтримуючої терапії (муколітики, препарати замісної терапії тощо), яку необхідно підсилювати під час загострень, частина — за потреби залежно від ступеня й характеру загострень (антибіотики, протигрибкові засоби, кортикостероїди, харчові продукти для спеціальних медичних цілей тощо).

Стандартним методом лікування інфекційних загострень патології органів дихання є доведення антибактеріальних препаратів, як в умовах стаціонару, так і вдома (за можливості дотримання усіх необхідних умов проведення медичних маніпуляцій та усунення побічних реакцій).

Одночасно необхідне підсилення муколітичної терапії у поєднанні з методами дренажу бронхіального дерева. Вибір муколітика (гіпертонічний розчин NaCl 7%, гіпертонічний розчин NaCl 7% у поєднанні з гіалуроновою кислотою, дорназа альфа, ацетилцистеїн, карбоцистеїн тощо) залежить від поточного стану пацієнта, характеру мокротиння, ефективності та переносимості препаратів.

У чинних рекомендаціях ECSF наголошується, що при МВ дихальні шляхи є зневодненими і збільшити вологість їх поверхні можна за допомогою осмотичних агентів-гідраторів. До групи гідраторів відносять гіпертонічний розчин NaCl (3-7%). Заданими систематичного огляду було показано, що цей препарат скорочує кількість легневих загострень і покращує функцію легень (Wark P. et al., 2009).

Використання гіпертонічного розчину NaCl підтримується різними директивами та настановами з лікування кістозного фіброзу (Mogayzel P.J. et al., 2013). Механізм дії препарату відрізняється від такого в дорнази альфа, тому обидва засоби можуть вдало доповнювати один одного (Smith A.R. et al., 2014).

Також нещодавно було застосовано спробу удосконалення гіпертонічного розчину NaCl (7%) та підвищення

його муколітичної активності за допомогою додавання гіалуронової кислоти. Проведено проспективне рандомізоване подвійне сліпе контрольоване у паралельних групах дослідження із застосуванням гідратора у комбінації із гіалуроновою кислотою порівняно зі стандартним гіпертонічним розчином натрію хлориду. Результати дослідження показали, що небулізована форма гіпертонічного розчину натрію хлориду, який містить гіалуронову кислоту, є більш ефективною і зменшує потребу у застосуванні бронходилататорів, а також суттєво знижує ризик розвитку небажаних ефектів порівняно зі стандартним гіпертонічним розчином, які можуть виникати у пацієнтів із підвищеною чутливістю до осмотичних препаратів (Furnari M.L. et al., 2012).

В Україні комбінація гіпертонічного розчину NaCl з гіалуроновою кислотою представлена новим препаратом Окістар Гіаль 7 («Юрія-Фарм», Україна), який було спеціально розроблено для хворих на МВ. Препарат випускається у вигляді стерильного розчину для інгаляційного введення у небулах по 4 мл; 1 мл розчину містить натрію хлориду 70,0 м, гіалуронату натрію 1,0 мг. Окістар Гіаль 7 проявляє виражений муколітичний ефект завдяки гіпертонічному розчину NaCl (7%), а гіалуронова кислота у складі препарату сприяє зволоженню та стимулює репаративні процеси у слизовій оболонці дихальних шляхів. Препарат не містить допоміжних речовин та барвників, тому може призначатися пацієнтам із раннього віку. Окістар Гіаль 7 застосовується у вигляді інгаляцій по 1 небулі 2 рази/добу (або за іншою схемою, призначеною лікарем). У разі необхідності кількість інгаляцій можна збільшити до 4. Препарат можна використовувати як засіб монотерапії для розрідження мокротиння, разом із дорназою альфа для підтримуючої муколітичної терапії, а також підсилення муколітичного ефекту при лікуванні загострень у хворих на МВ.

Таким чином, персоніфікований підхід при МВ полягає у запобіганні прогресуванню ураження легень шляхом забезпечення пацієнтам постійного доступу до терапії із доведеною ефективністю, яка дозволяє підтримувати належну якість та тривалість життя кожного пацієнта незалежно від варіанта та перебігу його захворювання.

Підготувала **Наталія Позднякова**

39

B. Yawn, V. Kim

Лікування стабільних форм хронічного обструктивного захворювання легень: поточні рекомендації та нереалізовані потреби

Продовження. Початок на стор. 36.

Моніторинг стану пацієнтів

Пацієнти з ХОЗЛ потребують регулярного спостереження, оскільки функція легень з часом поступово погіршується навіть за умов найкращого можливого лікування та догляду. Слід ретельно стежити за динамікою симптомів, обмеженням життєдіяльності, прогресуванням хвороби з метою модифікації терапії (за потреби) та виявлення будь-яких ускладнень чи коморбідних станів. Для моніторингу рекомендуються оцінка симптомів та застосування вищезазначених опитувальників при кожному візиті.

Нереалізовані потреби

Гіподіагностика ХОЗЛ все ще має місце: так, у США лише 50% осіб з порушеною функцією легень повідомили про формальне встановлення діагнозу ХОЗЛ. Втрачається можливість ранньої діагностики ХОЗЛ, хоча 85% пацієнтів із цим захворюванням консультуються на первинній ланці медичної допомоги з приводу симптомів з боку нижніх відділів дихальної системи протягом 5 років до встановлення їм діагнозу. Ці хворі мали б стати кандидатами для подальшої оцінки виявлених симптомів, в тому числі за допомогою спірометрії.

Початок лікування на ранніх стадіях ХОЗЛ потенційно здатен покращити пов'язану зі здоров'ям якість життя та сповільнити прогресування хвороби за допомогою таких стратегій, як припинення куріння. В практичному аспекті для покращення ранньої діагностики слід застосовувати відповідні опитувальники та за клінічною картиною виявляти кандидатів для проведення спірометрії — найбільш

надійного методу ідентифікації пацієнтів із ХОЗЛ. І рекомендації GOLD, і настанови Фондації ХОЗЛ акцентують на важливості оцінки симптомів для прийняття терапевтичних рішень.

Уваги також потребують погана прихильність пацієнтів до лікування та неадекватний моніторинг стану хворих. Два дослідження, що аналізували прихильність до продовження лікування (refill adherence) у пацієнтів з ХОЗЛ та астмою у Швеції, показали, що лише 28-29% призначеного лікування триває понад 80% призначеного часу. Американське дослідження за участю 5504 хворих, яким було призначено комбінацію флутиказону пропіонату та сальметеролу, виявило, що більше половини учасників тільки 1 раз протягом року дослідження придбали наступну упаковку призначеного засобу після закінчення першої. Крім того, причиною поганого комплаєнсу може бути неправильне користування інгалятором, яке має місце у ≥50% пацієнтів із ХОЗЛ. Це обумовлює важливість регулярного контролю техніки інгаляції. Крім поганої прихильності до лікування, помилки в користуванні інгалятором також асоціюються з підвищеною частотою тяжких загострень ХОЗЛ, більшим ризиком госпіталізації, поганим контролем хвороби. Чинниками, що впливають на правильність користування інгалятором, є вік, рівень освіти, дизайн пристрою, вартість ліків, точність інструкції для користування та якість навчання, проведеного лікарем. Для покращення прихильності до лікування можуть також застосовуватись електронні пристрої для моніторингу, системи повідомлень та додатки до мобільних пристроїв.

Підтримувальне лікування є важливим складником ведення пацієнтів з ХОЗЛ. Однак хворі на ХОЗЛ

часто надають перевагу засобам, результат дії яких вони чітко відчувають, що може погіршувати прихильність до підтримувального лікування, оскільки такі засоби зменшують кількість загострень та сповільнюють погіршення функції легень, не впливаючи безпосередньо на самопочуття пацієнта. Тому лікарю первинної ланки слід пояснити хворому, що вплив підтримувального лікування не буде помітним одразу, однак у перспективі така терапія супроводжується сприятливими тривалими наслідками, як-от: зниження вираженості симптомів, покращення якості життя, зниження ризику загострень. Цю інформацію слід нагадувати при кожному візиті. Пацієнти з помірно тяжким чи стабільним перебігом ХОЗЛ мають відвідувати лікаря раз на півроку, натомість хворі з тяжким ХОЗЛ, частими загостреннями або після недавньої госпіталізації — кожні 2-4 тижні.

Висновки

Встановлення особистих цілей лікування здатне покращити спілкування пацієнта і лікаря та заохотити їх до тривалої співпраці з метою покращення комплаєнсу і прогнозу. Регулярний моніторинг симптомів, загострень і коморбідних станів шляхом застосування спеціальних опитувальників, а також ретельний контроль прихильності та технік інгаляції є основою ведення пацієнтів з ХОЗЛ. Нещодавні оновлення рекомендацій GOLD та Фондації ХОЗЛ наголошують на важливості двох ключових моментів, таких як оцінка симптомів на початку лікування та прийняття рішень стосовно ескалації терапії. Нефармакологічне лікування (припинення куріння, легенева реабілітація) рекомендоване на всіх стадіях ХОЗЛ паралельно з фармакотерапією.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Yawn B., Kim V. Treatment Options for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Recommendations and Unmet Needs. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2018 February; 85 (suppl 1): S28-S37.

Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**

37



OKISTAR⁷

HYAL

УДОСКОНАЛЕНА МУКОЛІТИЧНА ДОПОМОГА

ПРЯМА МУКОЛІТИЧНА ДІЯ

ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ДЛЯ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ

ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ВІД НАРОДЖЕННЯ

М'ЯКА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ЗАВДЯКИ ВМІСТУ
ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ

ГІПЕРТОНІЧНИЙ РОЗЧИН NaCl 7%, РЕКОМЕНДОВАНИЙ
МІЖНАРОДНИМИ ДИРЕКТИВАМИ З ВЕДЕННЯ
ПАЦІЄНТІВ ІЗ КІСТОЗНИМ ФІБРОЗОМ



Розчин NaCl 7% та гіалуронової кислоти
для інгаляцій



*Муковісцидоз... Але у мене
попереду — ціле життя!*



*Подаруй вільний подих,
подаруй майбутнє!*



*Живи! Дихай!
Досліджуй!*

СТИСЛА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИЧНОГО ЗАСОБУ OKISTAR HYAL 7

Склад: 1 мл розчину містить натрію хлориду – 70,0 мг; гіалуронату натрію – 1,0 мг. **Показання.** OKISTAR Hyal 7 показаний хворим з бронхітами, муковісцидозом, бронхоектатичною хворобою та хронічними обструктивними захворюваннями легень для розрідження секрету слизової оболонки нижніх дихальних шляхів та полегшення його виведення. **Протипоказання.** OKISTAR Hyal 7 протипоказаний при підвищеній індивідуальній чутливості до компонентів засобу. **Побічні реакції.** В осіб з індивідуальною непереносимістю компонентів розчину можливі алергічні реакції. В поодиноких випадках можуть виникати кашель або бронхоспазм.

Запобіжні заходи при використанні OKISTAR Hyal 7. Розчин призначений для використання тільки шляхом інгаляційного введення. Перше використання розчину має проходити під контролем лікаря або кваліфікованого персоналу. Використання дітьми має проходити під наглядом дорослих! У разі настання бронхоспазму або кашлю припинити використання та повідомити лікаря. Не використовувати засіб, якщо контейнер був пошкоджений або не повністю закритий під час першого відкриття. Не використовувати засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Сертифікат відповідності № UA. TR. 039.186.

Ця інформація призначена тільки для медичних спеціалістів та для поширення під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати продукцію з метою, що не відповідає зазначеній в інструкції. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з повним текстом інструкції до засобу медичного призначення.

