ZU_2013_13-14.qxd 15.07.2013 15:48 Page 37

Подходы к небулайзерной терапии муковисцидоза: новые возможности от компании «Юрия-Фарм»

В рамках IV Международного медицинского форума (16-19 апреля, «КиевЭкспоПлаза», г. Киев) состоялось свыше 50 научно-практических мероприятий. Одной из наиболее познавательных стала конференция с международным участием «Проблемы мультифакториальной патологии и нарушений метаболизма», проведенная при поддержке Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика, НДСБ «Охматдет» и ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины».

17 апреля в качестве отдельной секции указанного мероприятия была проведена II сессия Евразийской академии метаболических заболеваний, в которой приняли участие зарубежные эксперты и авторитетные отечественные специалисты.

В лаконичной и доступной практическим врачам форме подходы к ингаляционной терапии муковисцидоза (МВ) представила **заведующая кафедрой медицинской и лабораторной генетики НМАПО им. П.Л. Шупика, руководитель Центра метаболических заболеваний НДСБ «Охматдет», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Григорьевна Горовенко.**

– Первоочередными проявлениями МВ являются нарушения нутритивного статуса, тогда как легочная дисфункция на начальных этапах может отсутствовать. Вместе с тем наряду с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) хронический обструктивный процесс в дыхательных путях, сопровождающийся рекуррентной бактериальной инфекцией, относится к наиболее частым симптомам МВ; реже наблюдаются нарушение электролитного баланса, обструктивная азооспермия у мужчин, обусловленная врожденной агенезией семявыделительных протоков.

По данным зарубежных авторов, средняя продолжительность жизни больных МВ в отсутствие лечения составляет 2 года, тогда как на фоне адекватной терапии – 40 лет (в Украине соответствующая статистика отсутствует). Современные достижения в области медицины и инновационные разработки позволяют качественно и эффективно оказывать помощь пациентам с этим тяжелым заболеванием и достигать удивительных результатов, еще несколько десятилетий назад казавшихся невозможными: по состоянию на 2010 г., согласно данным Canadian CF Patient Data Registry, самому старому больному МВ исполнилось 79 (!) лет; более половины пациентов доживают до возраста 19 лет и старше, что подтверждает результативность подходов к ведению этой патологии.

Для оценки функции легких наиболее часто используется интегральный показатель – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$). Оценивают степень снижения данного параметра в сравнении с должным, на основании чего выделяют:

- легкие нарушения ($ОФВ_1$ – 70-89%);
- нарушения средней тяжести ($ОФВ_1$ – 40-69%);
- тяжелую дисфункцию (менее 40%).

Согласно Canadian CF Patient Data Registry, в детском возрасте пациенты с МВ крайне редко имеют тяжелые нарушения легочной функции, однако в дальнейшем это соотношение меняется, число взрослых с выраженными поражениями респираторного тракта увеличивается до 20%.

Повышенная вязкость мокроты у больных МВ обусловлена обезвоживанием бронхиального секрета, что диагностируется сразу после рождения. Секрет густой, к тому же нарушаются мукоцилиарный клиренс, эвакуация слизи на фоне повышенной ее секреции как в дневное, так и в ночное время. В результате возникает застой секрета с образованием слизистых пробок. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что ребенок с МВ при рождении имеет макроскопически нормальные легкие и бронхи. Нарушения мукоцилиарного транспорта возникают достаточно рано и при прогрессировании вызывают появление клинических симптомов.

На заре практической деятельности я часто сталкивалась с ситуацией, когда мамы детей с кишечной формой МВ, получающих заместительную терапию, отказывались от лечения, направленного на предупреждение респираторных проявлений; в большинстве случаев убеждению родителей в необходимости такой тактики и их обращению к специалисту способствовали только уже развившиеся тяжелейшие обострения. «Мы не думали, что это настолько серьезно», – как правило, слышали мы от родителей в таких ситуациях.

Важно понимать, что в аспекте терапевтических подходов МВ сходен с фенилкетонурией, предполагающей лечение асимптомного ребенка. Когда нужно начинать коррекцию патологии легких? На этот вопрос профессор D. Sands (Институт матери и ребенка, г. Варшава, Польша) дала следующий ответ: «Мы не используем

тактику ожидания – сразу после установления диагноза МВ начинаем терапию. Это сложный, но наиболее результативный путь: точно так же, как обучение ребенка с раннего возраста чистке зубов способствует формированию стереотипа в дальнейшем, безотлагательное лечение впоследствии станет для больного привычным».

Для профилактики респираторных нарушений используются 2 взаимодополняющих подхода – мероприятия, направленные на разжижение мокроты (предполагают назначение муколитиков), и усиление ее эвакуации путем использования кинезитерапии.

Выделяют несколько причин повышения вязкости слизи, что предопределило разработку муколитиков с различными точками приложения, среди которых:

- разрыв дисульфидных связей (тиолы – N-ацетилцистеин, карбоцистеин);
- деполимеризация молекул муцина, выработка сурфактанта (амброксола гидрохлорид);
- разжижение мокроты (3-6% раствор NaCl);
- гидролиз молекул ДНК (3-15 мг/мл мокроты) из разрушенных нейтрофилов (дорназа α).

Следует помнить, что ацетилцистеин угнетает активность пероральных антибактериальных препаратов (АБП), тогда как амброксол улучшает всасывание последних, что предопределяет необходимость разведения во времени приема антибиотиков с ацетилцистеином и возможность сочетанного применения с амброксолом.

Поскольку высокая концентрация внеклеточной ДНК (в среднем 6 мг / мл мокроты и более) считается главным фактором, провоцирующим накопление вязкой слизи в дыхательных путях, попытка улучшить эластические свойства инфицированного секрета путем изменения характеристик внеклеточной ДНК имеет клиническую ценность в терапии МВ. С этой целью используется дорназа α (Пульмозим) – рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза в виде раствора для ингаляций 2,5 мл, требующая хранения в условиях низких температур. Наиболее часто используются 2 варианта лечебного режима дня и ингаляций дорназой α.

Вариант 1: утром, перед посещением детского сада, школы, работы – пероральный прием муколитика, через 30 мин используется бронходилататор (сальбутамол в виде небулайзерной терапии), выполняется кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж), ингаляция АБП; днем осуществляется ингаляция дорназы α; вечером, за 2 ч до сна, проводится комплекс мероприятий, аналогичный утреннему.

Вариант 2 предполагает проведение в утреннее (перед посещением детского сада, школы, работы) и вечернее (за 2 ч до сна) время таких манипуляций: применение бронходилататора (сальбутамола в виде небулайзерной терапии), кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж), ингаляция дорназы α; вечером описанный комплекс дополняется использованием муколитика (за 30 мин до приема бронходилататора).

Наряду с застойными явлениями в легких наблюдаются признаки воспаления (в ряде работ подтверждено их наличие у новорожденных с МВ), что повышает риск развития инфекций дыхательных путей, эмфизематозных изменений легких. Наиболее частыми возбудителями респираторных инфекций у больных МВ признаны Haemophilus influenzae, Staphylococus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia; инфицирование ими в подавляющем большинстве случаев происходит в условиях медицинского учреждения. B. cepacia представляет собой высокопатогенный микроорганизм, в пользу чего свидетельствуют данные относительно средней продолжительности жизни больных МВ. Так, если при отсутствии выделения патогенных микроорганизмов из бронхиального секрета данный показатель составляет 38 лет, в случае наличия P. aeruginosa снижается до 28 лет, то присутствие B. cepatia ассоциируется с уменьшением средней продолжительности жизни до 6 (!) лет.

К первоочередным задачам клинициста относят профилактику первичного инфицирования и своевременную рациональную антибиотикотерапию (АБТ). Основной причиной смерти больных МВ признаны дыхательные расстройства, обусловленные хронической легочной инфекцией. Инфицирование этого контингента пациентов происходит преимущественно ингаляционным путем (например, случаи заражения P. aeruginosa через кожу – скорее казуистика, возможная в крайне тяжелых ситуациях, в частности при сепсисе).

Продолжение на стр. 38.

Наша справка

Небулайзеры (от лат. nebula – туман, облачко) – устройства для распыления (перевода жидкости в аэрозоль) различных лекарственных препаратов и их доставки в дыхательные пути. С помощью небулайзера можно получать частицы аэрозоля размером 1-5 мкм, который является оптимальным для проникновения в бронхи и бронхиолы. Частицы размером более 10 мкм осаждаются в ротоглотке, 5-10 мкм – в глотке, гортани и трахее, 1-5 мкм – в нижних дыхательных путях, 0,5-1 мкм – в альвеолах, менее 0,5 мкм – остаются взвешенными в воздухе, не осаждаются.

В настоящее время используют ультразвуковые (распыление осуществляется в результате высокочастотной вибрации пьезоэлектрических кристаллов) и компрессорные, или струйные (генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом), небулайзеры. Чаще применяются небулайзеры компрессорного типа с учетом более низкой стоимости в сравнении с таковой ультразвуковых, универсальности (в ультразвуковых не рекомендуется вводить суспензии и средства, имеющие высокую вязкость, например кортикостероиды, сурфактант, дорназу α и др.).

Небулайзерная терапия ассоциируется с существенным повышением эффективности лечения, уменьшением количества госпитализаций и обращений к врачу, снижением затрат на медицинские услуги. С помощью небулайзера могут вводиться β-агонисты (сальбутамол), ингаляционные кортикостероиды (в частности, флутиказон), муколитики (ацетилцистеин, амброксол, натрия гидрокарбонат), антисептики (декаметоксин – Декасан), АБП (тобрамицин, пентамидин и др.), противотуберкулезные средства (изониазид, рифамицин и проч.), иммуномодуляторы, противовирусные средства. Универсальным растворителем для небулайзерной терапии является 0,9% натрия хлорид (однодозовые контейнеры по 2 мл).

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476

ZU_2013_13-14.qxd 15.07.2013 15:48 Page 38

Подходы к небулайзерной терапии муковисцидоза: новые возможности от компании «Юрия-Фарм»

Продолжение. Начало на стр. 37.

Таким образом, ингаляционная терапия МВ (при помощи небулайзера) включает 3 основных направления: купирование обструкции (применение бронхолитиков – Небутамол (сальбутамол) (ООО «Юрия-Фарм») 1 мг/мл по 2 мл), разжижение мокроты (путем назначения муколитиков), профилактику инфекций (показаны АБП).

Оптимальный ингалятор для лечения пациентов с МВ должен соответствовать следующим критериям:

- относиться к компрессорным устройствам;
- производить частицы аэрозоля размером 1-5 мкм (оседают в дыхательных путях);
- предназначаться для индивидуального пользования с возможностью автономного режима;
- иметь максимальную степень защиты в отношении контаминации прибора (для МВ характерна трансформация изначально присутствующих немукоидных штаммов синегнойной палочки в мукоидные, что обусловливает более тяжелое поражение легких);
- защищать больного МВ от инфицирования;
- обеспечивать профилактику заражения пациентов, ингаляции которым проводятся после больных МВ.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины появилась достойная альтернатива ингаляторам Pari – компанией «Юрия-Фарм» созданы небулайзеры Юлайзер Pro (профессиональный, для применения в стационаре), Юлайзер Home и Юлайзер First Aid (для домашнего использования), в стадии разработки находится Юлайзер Air, который будет работать от аккумулятора.

Недопустимо, чтобы к колоссальным затратам на лечение МВ добавлялась необходимость приобретения ингалятора, имеющего высокую стоимость. Выпуск отечественных небулайзеров – значимый шаг вперед в лечении МВ, улучшающий доступ украинских больных к лечению. Приборы линейки Юлайзер для стационарного и домашнего использования характеризуются оптимальными параметрами веса (3,5 и 1,3 кг), габаритов (259×174×168 и 200×150×92 мм), респирабельной фракции (70%), количества лекарства в камере (1-6 мл) и др. Каждый больной должен иметь не только личный небулайзер, но и индивидуальный набор для ингаляционной терапии (небулайзерную камеру, загубник/маску). Данный комплект (индивидуальный набор «Юлайзер») должен находиться в личном пользовании больного. Гигиеническую обработку набора (промывание проточной теплой водой с мыльным раствором) следует проводить до и после ингаляции. Оптимальной считается замена небулайзерной камеры и загубника/маски каждые 2-3 мес; после окончания лечения индивидуальный комплект утилизируется.

Применение одноразовых расходных материалов для ингаляционной терапии будет способствовать повышению безопасности лечения. По данным литературы, стерилизация небулайзерных камер, загубников и масок для общего использования обычными дезинфицирующими растворами не снижает риск инфицирования P. aeruginosa, B.cepacia и др. Выраженное воздействие на патогенных возбудителей оказывает детергент направленного действия декаметоксин (Декасан). Также Декасан ингаляционно (однодозовые контейнеры по 2 мл) можно использовать для профилактики пульмонологических осложнений у данной группы больных.

С помощью Юлайзера могут вводиться АБП (тобрамицин, колистиметат натрия и др.). У больных МВ для сохранения безопасности применения АБП рекомендуется повышение их разовых и курсовых доз в силу внутрибронхиального расположения микроорганизмов, низких концентраций большинства АБП в мокроте, высоких уровней резистентности основных патогенов. Эрадикация ранней инфекции P. aeruginosa с помощью ингаляционных и пероральных форм АБП, профилактика перехода немукоидных штаммов данного возбудителя в мукоидные, долгосрочная супрессивная АБТ при хроническом инфицировании P. aeruginosa, безотлагательная агрессивная АБТ острых эпизодов инфекции P. aeruginosa способствуют редукции разрушения легочной ткани.

Каждый пациент должен получить подробную инструкцию по проведению ингаляции и выполнять ее под контролем медицинского работника.

Правила использования небулайзера Юлайзер

1. Во время ингаляции больной должен находиться в положении сидя, не разговаривать и держать небулайзерную камеру в вертикальном положении. Процедура ингаляции выполняется натощак.
2. Перед ингаляцией проверяют срок годности лекарственных средств, в небулайзерную камеру наливают ингалируемый препарат.
3. Рекомендуемую дозу следует развести в стерильном физиологическом растворе, добавив его в небулайзерную камеру до конечного объема 4 мл. Оптимальная температура ингалируемого раствора соответствует комнатной.
4. Во время ингаляции стараться дышать глубоко, медленно, через рот (особенно важно использование маски), задерживая дыхание на 1-2 с перед каждым выдохом (если это невозможно осуществить, например у тяжелых больных, рекомендуется спокойное дыхание).
5. После ингаляции АБП следует обязательно прополоскать рот (метод профилактики кандидоза).
6. Продолжать ингаляцию, пока в небулайзерной камере остается жидкость (в среднем 5-10 мин), на этапе завершения ингаляции рекомендуется слегка встряхивать небулайзер.

Преимущества введения АБП через Юлайзер:

- **возможность создания высоких концентраций в патологическом очаге;**
- **снижение риска токсического воздействия в сравнении с системным использованием данных лекарственных средств;**
- **отсутствие необходимости в инвазивных манипуляциях;**
- **удобство применения в амбулаторных условиях (дома, в поездке).**

Для реализации терапевтических эффектов АБП должны найти соответствующую мишень воздействия: например, аминогликозиды подавляют образование белка, пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы ингибируют синтез пептидогликана, фторхинолоны путем связывания с ДНК нарушают процесс размножения бактерий, полимиксины (колистиметат натрия) влияют на мембрану клетки.

Колистиметат натрия обладает бактерицидным действием, повреждает мембрану P. aeruginosa, что приводит к гибели клетки. Его действие в отличие от такового других АБП не зависит от активности бактерий (роста, деления) и реализуется в фазе покоя. Может применяться ингаляционно. Спектр антибактериальной активности препарата охватывает Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., H. influenzae, Brucella spp., P. aeruginosa, Acinetobacter spp., но не включает грамположительную флору, в частности S. aureus. Колистиметат натрия характеризуется низким уровнем резистентности к нему синегнойной палочки: по данным испытания Pitt и соавт. (2003) с участием 417 больных МВ, данный параметр составляет 3% (для сравнения: к гентамицину оказались чувствительны 50% штаммов, к цефтазидиму – 39%, пиперациллину – 32%, ципрофлоксацину – 30%).

В настоящее время согласительный документ по лечению МВ в Украине отсутствует; ведется работа по созданию общих рекомендаций для детей и взрослых с акцентом на гастроинтестинальные и респираторные симптомы.

Социальная инициатива компании «Юрия-Фарм»: медицинским учреждениям переданы небулайзеры Юлайзер

В рамках мероприятия компанией-производителем была реализована социальна инициатива: ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского» НАМН Украины и НДСБ «Охматдет» были переданы стационарные небулайзеры Юлайзер Pro, Ассоциации родителей детей, больных муковисцидозом, – Юлайзер Home; также были предоставлены индивидуальные наборы для небулайзерной терапии.

Галина Львовна Гуменюк, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского» НАМН Украины:

– Компания «Юрия-Фарм» давно известна нам как авторитетный и надежный производитель инфузионных растворов. В последнее время наше сотрудничество еще больше укрепилось благодаря появлению широкого выбора средств для небулайзерной терапии и ингаляторов для ее проведения. Огромное спасибо за это специалистам компании!

Вера Новак, президент Ассоциации родителей детей, больных муковисцидозом:

– Хочу поблагодарить компанию «Юрия-Фарм» за столь необходимый подарок, выразить признательность от имени детей, больных МВ, и их родителей из всех регионов Украины, поскольку ингаляторы Юлайзер Home будут переданы в регионы.

Татьяна Павловна Иванова, начальник медицинской части НДСБ «Охматдет»:

– Дякую компанії «Юрія-Фарм» за ініціацію благородної і потрібної соціальної акції. З обладнанням, яке вона виробляє, ми вже знайомі. Досвід його практичного застосування дозволяє і лікарям, і пацієнтам дати схвальні відгуки. Вкрай важливим є те, що використання небулайзерів вітчизняного виробництва в практичній діяльності дозволить працівникам медичних установ надавати допомогу відповідно до європейських стандартів небулайзерної терапії.

Рекомендации по проведению ингаляционной терапии и кинезитерапии

1. За 5 мин до выполнения ингаляции необходимо принять бронходилататор с целью профилактики бронхоспазма (сальбутамол).
2. Перед ингаляцией следует очистить верхние дыхательные пути, при необходимости местно использовать сосудосуживающие средства.
3. Принять правильное положение.
4. Техника ингаляции: на счет «1-3» – спокойный глубокий вдох через рот, потом следует закрыть рот и задержать дыхание на 2-4 с, на счет «4-9» – спокойный выдох через нос (у маленьких детей допускается выдох через рот).
5. Длительность ингаляции – не более 8-10 мин.
6. Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж, лечебная физкультура).
7. Ингаляция АБП и топического стероида (при необходимости).
8. При включении в схему ингаляционной терапии дорназы α применять ее через 30-40 мин после ингаляции любых других лекарственных средств.

Недостаточная приверженность пациентов с МВ к ингаляционной терапии и кинезитерапии обусловлена болезненностью выполняемых манипуляций, их временной затратностью, неудобством в использовании (например, необходимостью промывать небулайзерную камеру между двумя ингаляциями). Благодаря компании «Юрия-Фарм» и индивидуальным наборам ингаляции стали более комфортными, что положительно сказывается на эффективности терапии.

Лечение МВ – тяжелый труд, в котором задействованы и больные дети, и их родители. Можно провести параллель между данным заболеванием и сахарным диабетом: оно тоже требует пожизненной терапии и является своего рода другим образом жизни.

Задача врача в этом случае – обеспечить наиболее качественное, комфортное и доступное лечение с использованием последних достижений в области фармации и медицины.

Подготовила ***Ольга Радучич***