Здоров'я України

**Д.О. Добрянський**, д.м.н., **О.П. Борисюк**, **О.В. Новікова**, **В.М. Бідюк**, **О.Я. Децик**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Перебіг респіраторного дистрес-синдрому в недоношених новонароджених на фоні терапії амброксолом

**Показники виживання глибоконедоношених новонароджених у світі останніми роками суттєво поліпшуються завдяки широкому використанню препаратів екзогенного сурфактанта, антенатальній профілактиці респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонароджених і удосконаленню сучасних технологій інтенсивної терапії.**

Водночас у немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, які вижили, однак потребували дихальної підтримки в ранній постнатальний період, бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається одним з найважливіших клінічних наслідків гострого легеневого ураження, який істотно впливає на їх подальшу захворюваність і розвиток. Незважаючи на досягнення сучасної неонатології, частота цього захворювання у зазначеній групі новонароджених майже не змінилася за останні 20 років і становить у середньому 20%.

Ураження легень у новонароджених більшість авторів нині вважають поліетіологічним і пов'язують з дією перинатальних чинників ризику, розвитком первинного захворювання легень (найчастіше РДС) і з лікуванням дихальної недостатності. При цьому кожен із зазначених факторів може реалізовувати свою дію через ті самі, часто пов'язані між собою, патофізіологічні механізми, що підсилює кінцевий патологічний ефект. До таких механізмів відносять первинне або вторинне порушення функції легеневої сурфактантної системи, надмірний або недостатній дихальний об'єм, підвищення проникності альвеолярних капілярів, декомпенсований оксидантний стрес, місцеву і системну запальну відповідь тощо. Отже, одним з важливих компонентів сучасної комплексної стратегії профілактики вторинного ураження легень у недоношених новонароджених може бути медикаментозна терапія, яка потенційно блокуватиме відповідні патофізіологічні процеси або ж позитивно впливатиме на них. Теоретично вирішити це непросте завдання можна за допомогою кількох препаратів, серед яких на особливу увагу заслуговує амброксол.

Найвідоміші фармакологічні властивості амброксолу (транс-4-[(2-аміно-3,5-дибромобензил)аміно]циклогексан гідрохлорид), які визначили основні клінічні показання до його застосування, – це секретолітичний і мукокінетичний ефекти, а також здатність стимулювати продукцію ендогенного сурфактанта альвеолоцитами II типу. Останніми роками стало відомо, що цей препарат накопичується у легеневій тканині навіть за умови внутрішньовенного введення, може зменшувати бронхоконстрикцію, блокувати активацію фосфоліпази $A_2$, а також виявляти антиоксидантні та протизапальні властивості, безпосередньо реагуючи з позаклітинними вільними радикалами і зменшуючи вивільнення прозапальних цитокінів з бронхоальвеолярних макрофагів, моноцитів і гранулоцитів.

Беручи до уваги спектр фармакологічної дії амброксолу, дані про його ефективність у лікуванні РДС за підсумками перших рандомізованих клінічних досліджень, а також конфліктність результатів подальшого вивчення захисного ефекту амброксолу щодо ураження легень у новонароджених, ми дослідили особливості клінічного перебігу РДС та оцінили результати його лікування на фоні застосування амброксолу без використання препаратів екзогенного сурфактанта.

## Матеріал і методи

Під нашим спостереженням перебували 40 немовлят з РДС, які лікувались у регіональному блоці інтенсивної терапії новонароджених Львівської обласної клінічної лікарні. 17 дітей, яким призначали амброксол, становили основну групу, а решта, 23 новонароджених, – контрольну.

Критеріями залучення у дослідження були: 1) маса тіла при народженні <1800 г і гестаційний вік <34 тиж; 2) клінічні, рентгенологічні й лабораторні ознаки РДС на момент госпіталізації; 3) потреба лікувати дихальну недостатність з використанням методики самостійного дихання під постійним позитивним тиском (СДППТ) або штучної вентиляції легень (ШВЛ); 4) вік на момент госпіталізації <36 год життя; 5) відсутність значних природжених вад розвитку.

Використовували препарат амброксолу – Лазолван німецької компанії Boehringer Ingelheim, який призначали немовлятам основної групи протягом 5 днів у добовій дозі 30 мг/кг. Разову дозу Лазолвану (7,5 мг/кг) вводили внутрішньовенно упродовж 5 хв через кожні 6 год. Середній вік новонароджених на момент початку терапії амброксолом становив 23,76±16,14[1] год. Окрім терапії дихальної недостатності, лікування, що проводили, включало стандартну інфузійну терапію, заходи, спрямовані на підтримку гемодинаміки, призначення антибіотиків тощо. У дітей обох груп використовували стандартний протокол лікування РДС за винятком призначення Лазолвану.

Кожні 6-12 год від моменту госпіталізації зазначали всі параметри дихальної підтримки, газовий склад крові, а також брали до уваги розвиток таких ускладнень, як легенева кровотеча, стійка легенева гіпертензія, відкриття артеріальної протоки, БЛД і внутрішньошлуночкові крововиливи.

Важкість легеневого ураження визначали за ефективністю оксигенації і вентиляції. Ефективність оксигенації оцінювали за допомогою: 1) альвеолярно-артеріального градієнта парціального тиску кисню ($AaDO_2$), який розраховували за формулою: $AaDO_2 = FiO_2 \times (Pb-47) - PaCO_2/0,8 - PaO_2$ ($FiO_2$ – частка кисню у дихальній суміші, Pb – атмосферний тиск у мм рт. ст., $PaCO_2$ – парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові у мм рт. ст., $PaO_2$ – парціальний тиск кисню в артеріальній крові у мм рт. ст.); 2) індексу оксигенації (ІО), який розраховували за формулою: $IO = (СТДШ \times FiO_2 \times 100)/PaO_2$ (СТДШ – середній тиск у дихальних шляхах у сантиметрах $H_2O$, $FiO_2$ – частка кисню у дихальній суміші, $PaO_2$ – парціальний тиск кисню в артеріальній крові у мм рт. ст.). Збільшення цих показників свідчить про недостатню ефективність оксигенації. Їх величини корелюють не лише з важкістю легеневого ураження, а й ризиком смерті новонароджених.

Ефективність вентиляції визначали за допомогою: 1) індексу ефективності вентиляції (ІЕВ), який вважають емпіричним еквівалентом динамічної податливості легень і розраховують за формулою: $IEB = 3800/(МТВ - ПТНВ) \times ЧВ \times PaCO_2$ (МТВ – максимальний тиск на вдиху в мм рт. ст., ПТНВ – позитивний тиск наприкінці видиху в мм рт. ст., ЧВ – частота штучної вентиляції легень за хвилину, $PaCO_2$ – парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові в мм рт. ст.); 2) вентиляційного індексу (ВІ), який розраховували за формулою: ВІ = СТДШ × ЧВ (СТДШ – середній тиск у дихальних шляхах у сантиметрах $H_2O$, ЧВ – частота штучної вентиляції легень за хвилину). Збільшення вентиляційного індексу також вказує на недостатню ефективність вентиляції, необхідність застосовувати «жорсткі» параметри, а також ризик вторинного ураження легень. Натомість індекс ефективності вентиляції зростає зі збільшенням податливості легень, і вищі його значення характеризують дійсно ефективнішу ШВЛ. Дослідження газового складу крові проводили за допомогою аналізатора ABL-3 (Radiometer, Данія).

Важкість загального стану немовлят протягом першої доби госпіталізації оцінювали стандартизованим методом за допомогою шкали гострої фізіології новонародженого (ШГФН) – SNAP і SNAPII, щоб контролювати потенційні відмінності між новонародженими за особливостями надання їм допомоги в пологових будинках і під час транспортування. Вважається, якщо результат оцінювання стану новонародженого за ШГФН перевищує 20 балів, то це свідчить про його значне порушення.

У роботі використані стандартні методи описової статистики і категоріального аналізу. Відмінність між безперервними показниками оцінювали за критерієм Стьюдента (вибірки з нормальним розподілом) або тестом Мана-Уітні (вибірки з ненормальним розподілом), а дискретні величини порівнювали за допомогою критерію $\chi^2$ і в двобічному тесті Фішера. Усі показники вважали вірогідними, якщо $p<0,05$.

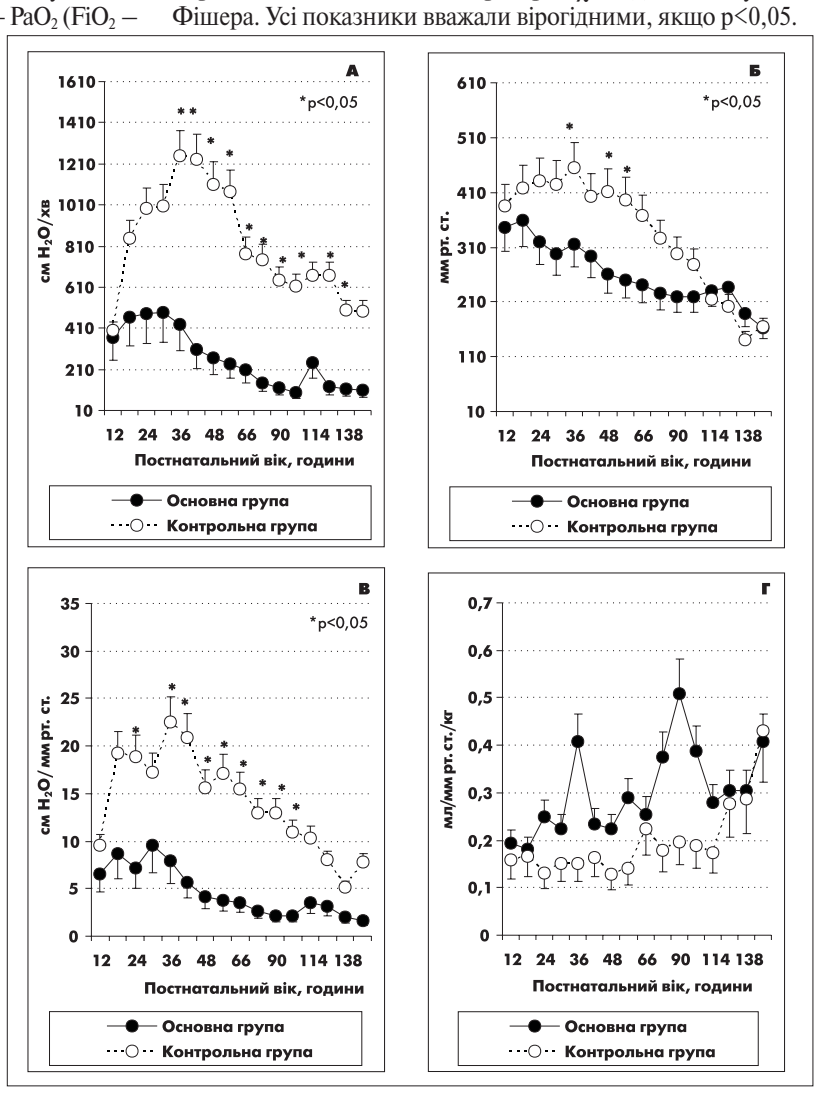


**Рис. Порівняльна динаміка індексів вентиляції (А), оксигенації (В), ефективності вентиляції (Г) і альвеолярно-артеріального градієнта парціального тиску кисню (Б) у немовлят основної і контрольної груп**

**Таблиця 1. Порівняльна перинатальна характеристика сформованих груп**

| Показник | Основна група (n=17) | Контрольна група (n=23) | Вірогідність відмінності між групами |
|---|---|---|---|
| Загальна кількість випадків хронічної соматичної, ендокринної та інфекційної патології у матерів (%) | 5 (30) | 11 (48) | p > 0,05 |
| Загальна кількість випадків ускладненого перебігу вагітності (%) | 12 (71) | 20 (87) | p > 0,05 |
| Загальна кількість випадків ускладненого перебігу пологів (%) | 16 (94) | 16 (70) | p > 0,05 |
| Кількість немовлят, матерям яких до пологів призначали стероїди (%) | 3 (18) | 5 (22) | p > 0,05 |
| Кількість немовлят, народжених за допомогою кесарева розтину (%) | 4 (24) | 10 (43) | p > 0,05 |
| Кількість дітей, які потребували реанімації в пологовому залі (%) | 16 (94) | 19 (83) | p > 0,05 |
| Кількість дітей з оцінкою за Апґар на 1-й хвилині < 4 балів (%) | 6 (35) | 14 (61) | p > 0,05 |
| Кількість дітей з оцінкою за Апґар на 5-й хвилині < 7 балів (%) | 15 (88) | 22 (96) | p > 0,05 |
| Кількість дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (%) | 4 (24) | 2 (9) | p > 0,05 |
| Маса тіла при народженні, грами | 1324,41 ± 250,42 | 1420,87 ± 422,81 | p > 0,05 |
| Гестаційний вік, тижні | 30,18 ± 2,51 | 30,00 ± 2,32 | p > 0,05 |
| Оцінка важкості стану за ШГФН у першу добу госпіталізації, бали | 20,65 ± 10,33 | 16,39 ± 7,34 | p > 0,05 |
| Кількість хлопчиків у групі (%) | 10 (59) | 13 (57) | p > 0,05 |

**Таблиця 2. Частота основних ускладнень РДС в основній і контрольній групах***

| Ускладнення | Основна група (n=17) | Контрольна група (n=23) | Вірогідність відмінності між групами |
|---|---|---|---|
| Пневмоторакс | 3 (18) | 3 (13) | p > 0,05 |
| Стійка легенева гіпертензія | 0 (0) | 7 (30) | p < 0,05 |
| Легенева кровотеча | 0 (0) | 10 (43) | p < 0,01 |
| Відкрита артеріальна протока | 0 (0) | 3 (13) | p > 0,05 |
| Бронхолегенева дисплазія | 1 (6) | 6 (26) | p > 0,05 |
| Сепсис | 2 (12) | 8 (35) | p > 0,05 |
| Внутрішньошлуночкові крововиливи:<br>1/2 ступеня<br>3/4 ступеня | 8 (47)<br>4 (23,5)<br>4 (23,5) | 14 (61)<br>8 (35)<br>6 (26) | p > 0,05 |

* Зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

[1] Тут і далі – середнє ± SD.

## Результати та обговорення

Сформовані групи вірогідно не відрізнялися за поширеністю основних перинатальних чинників ризику, масою тіла при народженні і гестаційним віком немовлят (табл. 1), їх віком на момент переведення у лікарню (13,88±13,33 год в основній групі проти 13,25±11,97 год в контрольній групі; p>0,05), важкістю загального стану протягом першої доби після транспортування (табл. 1), вихідними показниками ефективності оксигенації і вентиляції (рис.), а також частками новонароджених з III-IV рентгенологічними стадіями РДС (відповідно 7 (41%) проти 15 (65%); p>0,05).

Усіх дітей контрольної групи і 11 (65%) немовлят основної групи лікували з використанням ШВЛ. У 6 новонароджених, які на фоні застосування СДППТ отримували Лазолван, вдалося уникнути ШВЛ. Натомість 8 дітей з групи порівняння, у яких дихальну підтримку розпочинали з призначення СДППТ, були переведені на ШВЛ. Загалом методику СДППТ застосовували у 14 (82%) новонароджених основної групи і у 16 (70%) немовлят контрольної групи (p>0,05).

Одним із завдань цього дослідження було перевірити твердження, згідно з яким додаткове призначення Лазолвану дійсно поліпшує функцію легень у новонароджених з РДС, зменшуючи за рахунок цього рівень дихальної підтримки (насамперед, частку кисню у дихальній суміші і показник середнього тиску у дихальних шляхах) і, відповідно, ризик подальшого легеневого ураження. Рівень мінімальної дихальної підтримки, потрібний для забезпечення прийнятних показників газообміну в легенях, об'єктивно характеризують за допомогою стандартних показників оксигенації і вентиляції. Динаміку цих показників, яка відображає порівняльну ефективність лікування РДС у групах, представлено на рисунку. Як видно з цих даних, перебіг РДС у новонароджених, яким додатково призначали Лазолван, характеризувався вірогідно вищими показниками ефективності оксигенації (менші показники індексу оксигенації (рис., В), альвеолярно-артеріального градієнта парціального тиску кисню (рис., Б) і вентиляції (рис., А) та вищі показники індексу ефективності вентиляції (рис., Г) вже в перші 24 год після призначення Лазолвану), що потенційно могло запобігти важкому вторинному ураженню легень. Помірний позитивний ефект призначення амброксолу на легеневу функцію у недоношених новонароджених з РДС у ранній неонатальний період був встановлений також іншими авторами, однак цей ефект був короткочасний і не виявлявся у віці 28 днів.

Загалом вижили 12 (71%) немовлят з основної групи проти 6 (26%) дітей з контрольної групи (p<0,01), а протягом перших 7 днів життя померли 1 (6%) новонароджений, якого лікували Лазолваном, і 10 (43%) немовлят з контрольної групи (p<0,01). Важливо підкреслити, що в дітей, які отримували Лазолван, майже не виявлялися легеневі ускладнення, які часто супроводжують розвиток кінцевих стадій РДС (табл. 2).

Незважаючи на відсутність вірогідних статистичних відмінностей за частиною показників, наведені цифри, без сумніву, мають клінічне значення, перш за все в контексті чотириразового зменшення частоти БЛД, що узгоджується з результатами інших авторів. Не можна не погодитися з припущенням G. Schmalisch та співавт., згідно з яким протизапальна дія амброксолу на фоні розвитку РДС може зменшувати частоту БЛД, однак не запобігає шкідливим запальним реакціям, які можуть виникати і після відміни препарату.

Призначення Лазолвану дозволяло успішно екстубувати більший відсоток новонароджених (67 проти 45%; p>0,05), однак не скорочувало тривалість першого періоду ШВЛ (114,14±81,34 год у немовлят з основної групи проти 103,47±97,85 год у дітей з контрольної групи; p>0,05). Водночас у підгрупах новонароджених, які вижили, загальна тривалість ШВЛ з клінічної точки зору була вже істотно меншою в немовлят, яких лікували Лазолваном (86,42±85,57 год проти 147,93±74,56 год; p>0,05), незважаючи на відсутність статистично вірогідних відмінностей. Такі ж відмінності були виявлені між показниками загальної тривалості дихальної підтримки (СДППТ плюс ШВЛ) – відповідно 127,9±42,24 год у новонароджених з основної групи проти 257,02± ±98,23 год у дітей з групи порівняння (p<0,05). Разом з тим лікування з використанням Лазолвану не зменшувало загальну тривалість госпіталізації (відповідно 50,83±21,76 дня проти 50,17±20,75 дня для дітей, які вижили; p>0,05).

Ми не виявили жодних побічних ефектів внутрішньовенного введення амброксолу в недоношених новонароджених з РДС. Призначення препарату в дозі 30 мг/кг на добу не підсилювало продукцію секрету і вірогідно не збільшувало добову кількість відсмоктувань з ендотрахеальної трубки.

Таким чином, отримані результати можна вважати ще одним клінічним підтвердженням захисного ефекту амброксолу щодо вторинного ураження незрілих легень. Проведений одноваріантний аналіз не дозволяє пов'язати ліпші показники виживання немовлят, які отримували Лазолван, ані з відмінностями за масою тіла, гестаційним віком або вихідною важкістю РДС, ані з дією інших перинатальних чинників ризику, розвитком важких ускладнень основного захворювання, безпосередньо не пов'язаних з ураженням легень, чи застосуванням інших методів лікування. Водночас використання Лазолвану в комплексному лікуванні недоношених новонароджених з РДС забезпечувало вірогідно легший клінічний перебіг основного захворювання та зменшення частоти ускладнень, пов'язаних з легеневим ураженням, що і визначило досягнення кращих загальних результатів виходжування цієї категорії новонароджених найвищого перинатального ризику.

## Висновки

1. Використання Лазолвану в комплексному лікуванні недоношених новонароджених із РДС вірогідно зменшує важкість вторинного ураження легень, спричиненого застосуванням високих концентрацій кисню і ШВЛ.
2. Призначення Лазолвану забезпечує досягнення вірогідно ліпших показників оксигенації і вентиляції в передчасно народжених немовлят з дихальною недостатністю, спричиненою РДС, і може мати важливе значення у комплексній терапії цього захворювання за відсутності препаратів екзогенного сурфактанта.
3. Позитивний вплив лікування Лазолваном на перебіг РДС у недоношених новонароджених визначає кращі кінцеві результати виходжування цієї категорії немовлят найвищого перинатального ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.