

# INFUSION

3.1 / 2020

ЖОВТЕНЬ/OCTOBER

# & CHEMOTHERAPY

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ / SCIENTIFIC JOURNAL  
ОНЛАЙН-ДОДАТОК / ONLINE ISSUE

---



## ■ ТЕЗИ КОНГРЕСУ

Матеріали IV Міжнародного конгресу з інфузійної терапії ..... 5-94  
12-13 жовтня 2020, м. Київ, Україна

## ■ CONGRESS ABSTRACTS

Materials of IV International Congress of infusion therapy ..... 5-94  
October 12-13, 2020, Kyiv, Ukraine



НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ  
ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ  
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО

**INCURE** CONFERENCE  
SERIES  
INTENSIVE CARE  
ASSOCIATION

ISSN 2663-0338



9 772663 033008

Заснований у жовтні 1997 року під назвою «Український Хіміотерапевтичний Журнал».  
З 2016 року випускається за підтримки Громадської Спілки «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).  
З 2018 року випускається під назвою «Інфузія & Хіміотерапія».  
Засновники: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
і Громадська Спілка «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).

#### ПОЧЕСНИЙ РЕДАКТОР

Ю.І. Фещенко

#### РЕДАКТОРИ ВИПУСКУ

О.С. Денисов  
Т.А. Спринсян

#### HONORARY EDITOR

Y.I. Feshchenko

#### PRODUCTION EDITORS

O.S. Denysov  
T.A. Sprynsian

#### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

М.І. Гуменюк

#### EDITOR-IN-CHIEF

M.I. Gumeniuk

#### ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Я.О. Дзюблик

#### АДМІНІСТРАТОР

Л.Д. Канцидайло

#### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Ya.O. Dziublyk

#### ADMINISTRATOR

L.D. Kantsydailo

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Д.О. Бутов  
Н.Г. Горovenko  
Г.Л. Гуменюк  
С.В. Зайков  
Л.І. Конопкіна  
М.М. Кужко  
Н.А. Литвиненко  
В.М. Мельник  
В.П. Мельник

Т. Міхаеску (Румунія)  
Ю.М. Мостовой  
М.М. Островський  
Н.Н. Парпієва (Узбекистан)  
Р. Русламі (Індонезія)  
І. Соловіц (Словачія)  
Т.В. Тлустова  
Й.М. Чакайя (Кенія)  
В.П. Широбоків

#### EDITORIAL BOARD

D.O. Butov  
N.H. Horovenko  
G.L. Gumeniuk  
S.V. Zaikov  
L.I. Konopkina  
M.M. Kuzhko  
N.A. Lytvynenko  
V.M. Melnyk  
V.P. Melnyk

T. Mihaescu (Romania)  
Y.M. Mostovoj  
M.M. Ostrovskyi  
N.N. Parpieva (Uzbekistan)  
R. Ruslami (Indonesia)  
I. Solovic (Slovakia)  
T.V. Tlustova  
J. Chakaya (Kenya)  
V.P. Shyrobokov

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 23573-13413ПР від 27.09.2018.

Статті прорецензовано.

Рекомендовано до друку Вченою радою Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Протокол №8 від 22.09.2020.

Періодичність випуску – 4 рази на рік. Наклад – 1000 прим.

**Адреса редакції:** 10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна. Електронна адреса: [info@incure.info](mailto:info@incure.info). Тел.: +380665134849

Електронну версію журналу розміщено на сайті: <https://infusion-chemotherapy.com>,

а також на офіційних веб-сайтах співзасновників журналу:

[www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic.htm](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic.htm) (НІФП НАМН) та [www.incure.info/journal](http://www.incure.info/journal) (INCURE).

Включений до Переліку наукових фахових видань України (категорія Б). Наказ МОН України №1188 від 24.09.2020 р.

Журнал індексується у міжнародних наукометричних системах:

Google Scholar, WorldCat, Dimensions та OUCI – Open Ukrainian Citation Index.



## Міжнародний конгрес з інфузійної терапії – найбільший мультидисциплінарний захід, присвячений питанням інфузійної терапії в усіх сферах медицини

12-13 жовтня 2020, м. Київ, Україна

Із 2008 року конгрес відбувається в Україні кожні 4 роки, залучаючи спікерів та учасників із різних країн світу.

Програма заходу включає доповіді, жваві дискусії та практичні майстер-класи, що завжди проходять у дружній колегіальній атмосфері.

### НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНГРЕСУ:

- актуальні питання інфузійної терапії при критичних станах і в терапевтичній практиці
- сучасні підходи до знеболення згідно з останніми європейськими рекомендаціями
- раціональна антибактеріальна терапія й антибіотикорезистентність
- кровозберігальні технології (Patient Blood Management), актуальні рекомендації ВОЗ
- проблема періопераційного стресу та шляхи її вирішення
- інтенсивна терапія гострого інсульту
- проблеми інфузійної терапії в кардіології й ендокринології
- актуальні питання респіраторної медицини
- експериментальна та клінічна трансфузіологія
- контроверсійні питання інфузійної терапії
- методи та засоби проведення інфузійної терапії
- неінтенсивна інфузійна терапія
- можливості інфузійної терапії в лікаря сімейної практики
- загальні (міждисциплінарні) питання інфузійної терапії
- персоналізована інфузійна терапія
- терапія супроводу онкологічного пацієнта
- персоналізована терапія в онкології
- інфузійна терапія онкологічного пацієнта



## The International Congress on Infusion Therapy is the largest multidisciplinary event dedicated to the issues of infusion therapy in all areas of medicine

The congress has been held in Ukraine every 4 years since 2008, attracting speakers and participants from around the world.

The event program includes reports, live discussions and hands-on workshops, which are always held in a friendly collegial atmosphere.

### SCIENCE TOPICS OF THE CONGRESS:

- topical issues of infusion therapy in critical conditions and in therapeutic practice
- modern approaches to pain relief according to the latest European guidelines
- rational antibiotic therapy and antibiotic resistance
- patient blood management, current WHO guidelines
- the problem of perioperative stress and ways to solve it
- intensive care for acute stroke
- problems of infusion therapy in cardiology and endocrinology
- topical issues of respiratory medicine
- experimental and clinical transfusiology
- controversial issues of infusion therapy
- methods and means of conducting infusion therapy
- non-intensive infusion therapy
- possibilities of infusion therapy at a family doctor
- general (cross-cutting) issues of infusion therapy
- personalized infusion therapy

**Results and discussion.** Given the high infection rate of hematological patients with HCV, which does not allow full treatment, including surgery and chemotherapy, under the program "Treatment of patients with viral hepatitis" antiviral drugs were purchased and treatment was performed in groups of hematological patients. In particular, in patients with the following diagnoses: non-Hodgkin lymphoma (5); myelodysplastic syndromes (1); Hodgkin lymphoma (1); haemophilia A (13) and B (3); leukopenia (3); disaggregation thrombocytopathy (16); immune thrombocytopenic purpura (13); secondary erythrocytosis (5); iron deficiency anemia (5); polycythemia vera (2); chronic lymphocytic

leukemia (1). Antiviral therapy was performed according to the clinical protocol for the treatment of viral hepatitis B and C in hematological patients under the supervision of an infectious disease specialist and hematologist. Most patients tolerated treatment satisfactorily and without complications.

**Conclusions.** In the last years, direct-acting antiviral drugs become the standard of treatment in hematological patients. For today, HCV should not hinder on the basis of full treatment in the hematological patients as most infected patients may receive antiviral therapy.

**Key words:** hepatitis C virus, antiviral drugs, hematological diseases.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3.1-73

## Нові мішені фармакотерапії бронхіальної обструкції

Яковлева О.О., Семененко А.І., Гойна-Кардасевич О.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

**Мета.** Оцінити перспективи наукових розробок нових класів бронходилататорів для лікування захворювань дихальних шляхів з обструктивним синдромом, зважаючи на майбутні молекулярні мішені.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз міжнародної англомовної наукової інформациі в системах оглядів і пошуку в Інтернеті за останні 5 років.

**Результати та їх обговорення.** Нині зростає інтерес до нових напрямів фармакологічної корекції бронхіальної обструкції. Запропоновані міжнародні протоколи базуються на кількох групах коректорів:  $\beta$ -агоністи короткої та пролонгованої дії, холінолітики, метилксантини, антилейкотрієнові препарати та їх комбінації, проте безпеку їх застосування обмежує віковий аспект. Тому пошук нових мішеней впливу на бронхіальний тонус зберігає свою актуальність у респіраторній патології. Пропонуються дев'ять нових потенційних класів бронходилататорів, які вивчаються.

Селективні інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) вже були відомі (рофлуміласт) для терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), але генетичний поліморфізм ізоферментів ФДЕ, різна їх локалізація в субклітинних мікродоменах, складна мережа сигналізації та селективність щодо циклічного АМФ або ГМФ ускладнюють отримання ефективного фармакологічного впливу. Подвійні інгібітори ФДЕ<sub>3</sub>/ФДЕ<sub>4</sub> розробляються з огляду на те, що ізофермент ФДЕ<sub>4</sub> – основний у більшості запальних клітин, які беруть участь у патогенезі бронхіальної астми (БА) та ХОЗЛ, переважає в непосмугованих м'язах (НМ) бронхів; його інгібування забезпечує їх розслаблення, тим більше при взаємодії зі стимуляцією  $\beta_2$ -адренорецепторів. Вплив у разі подвійного інгібування, безсумнівно, може сприяти бронхолітичній і протизапальній активності. Оцінку зардаверину, бензафентрину, толафентрину та пумафентрину здійснено й на добровольцях, але без впровадження в клініку. Проте енси-фентрин як єдиний подвійний інгібітор ФДЕ<sub>3</sub>/ФДЕ<sub>4</sub> запропонований для стадії клінічної розробки при лікуванні БА, ХОЗЛ і муковісцидозу, зважаючи на його високу спорідненість до ФДЕ<sub>3</sub> (у 3440 разів більше проти ФДЕ<sub>4</sub>), переважно бронходилатативну дію, ефективнішу при синергічній комбінації з  $\beta_2$ -агоністами чи холінолітиками. Подвійні інгібітори

ФДЕ<sub>4</sub>/ФДЕ<sub>7</sub>; ці ізоферменти експресуються в імунних клітинах, через контроль цАМФ подвійне їх інгібування знижує гіперчутливість бронхів, продукцію прозапальних інтерлейкінів в експерименті, що й зберігає інтерес до низки сполук – інгібіторів ФДЕ<sub>4</sub>/ФДЕ<sub>7</sub>. Подвійні інгібітори ФДЕ<sub>4</sub>/ФДЕ<sub>5</sub>; особливо приваблює їхній багаторівневий вплив на бронхи, зниження легеневої гіпертензії та запалення, ремоделювання легень. Зокрема, комбінація інгібітора ФДЕ<sub>5</sub> (тадалафіл) і ФДЕ<sub>4</sub> (рофлуміласт) покращує ці показники в преклінічних даних, але їх клінічні розробки сумнівні.

Агоністи рецепторів гіркої смаку – група з 25 білків – окрім язика, трапляються й у респіраторному епітелії та НМ, де їхні три підтипи (10, 14 і 31) високо експресуються. Ефект активації перевищує розслаблення  $\beta$ -агоністів у 2 рази, з високою концентрацією Ca<sup>2+</sup> та релаксацією. Пошук агоністів цього класу на тлі невеликого числа клінічних даних триває. Агоністи Е-простанаїдного рецептора-4 (PGE<sub>2</sub>): активація рецептора PGE<sub>2</sub> стимулює цАМФ, синтез кількох з'єднань цього типу може розслабляти бронхи при гістаміновому спазмі, що можна трактувати як його ключову роль, особливо при пероральному застосуванні, хоча в людей не випробуваний.

Інгібітори RhO-кінази: ці протеїнкінази високо представлені в скорочувальних НМ, шлях RhoA/ROCK регулює фосфатази легких ланцюгів міозину. Було запропоновано дві молекули для клінічного використання – фасудил і рипасудил (Японія, Китай), але в пульмонології при обструкції ще не застосовувалися. Кальцилітики: рецептор G-білка (гуаніновий нуклеотид) пов'язаний із позаклітинним Ca<sup>2+</sup>, регулює скорочення при астмі, він підвищений у мокротинні, також потенційні для стратегії бронхолітики. Серед нових мішеней слід назвати агоністи PPAR- $\gamma$ : хоча вони й впливають на метаболізм ліпідів і глюкози та здатні розслабляти НМ при астмі, їхні ефекти дискутуються. Агоністи рецептора релаксин-1 або -2 (дослідження серелаксину) як дилататора й антифіброзного препарату продемонстрували генерацію релаксувальних факторів епітелію, але T<sub>1/2</sub> – тільки 10-20 хв, що потребує безперервної інфузії 48 год, їх кон'югація з жирними кислотами створює аналог релаксину-2 тривалої дії. Донори оксиду азоту (NO) також можуть бути корисними,

але викид NO активує супероксид, спричиняє толерантність, тому ці механізми уточнюються в експерименті. Пепдуцини – ліпідовані пептиди, що через зв'язок із G-білками або арестинами також можуть пропонувати нові стратегії сигнальних реакцій (упереджені агоністи).

Нові бронходилататори, що можуть стати доповненням до сучасної терапії бронхообструкції, перебувають у доклінічній фазі досліджень.

**Ключові слова:** молекулярні мішені корекції бронхіальної обструкції, нові варіанти.

## New targets of pharmacotherapy of bronchial obstruction

**Yakovleva O.A., Semenenko A.I., Hoina-Kardasevich O.Yu.**

Pirogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Objective.** To assess the prospects for scientific development of new classes of bronchodilators for respiratory diseases with obstructive syndrome, taking into account future molecular targets.

**Materials and methods.** The analysis of international English scientific information in the systems of surveys and search on the Internet for the last 5 years is carried out.

**Results and discussion.** Currently, there is an increasing interest in the development of new directions for pharmacological correction of the mechanisms of bronchial obstruction. The proposed international protocols are based on several groups of correctors: short-acting and prolonged-acting  $\beta$ -agonists, anticholinergics, methylxanthines, antileukotriene drugs and their combinations, but their safety limits their use in the age aspect. Therefore, the search for new targets for influencing bronchial tone remains relevant in respiratory pathology. There are nine potential new classes of bronchodilators that are being studied.

Selective phosphodiesterase inhibitors (PDE) were already known as roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but the genetic polymorphism of PDE isoenzymes, their different localization in subcellular microdomains, a complex signaling network and their selectivity for cyclic AMP or GMP all make it difficult to obtain and develop effective pharmacological action. Dual PDE<sub>3</sub>/PDE<sub>4</sub> inhibitors are being developed taking into account that the PDE<sub>4</sub> isoenzyme – the main one in most inflammatory cells involved in the pathogenesis of bronchial asthma (BA) and COPD, predominates in the smooth muscles (SM) of the bronchi; its inhibition leads to their relaxation, especially when interacting with stimulation of  $\beta_2$ -adrenergic receptors. The double inhibition exposure can undoubtedly contribute to bronchodilator and anti-inflammatory activity. Evaluation of zardaverine, benzafentrin, tolafentrin and pumafentrin was carried out in volunteers, but without introduction into the clinic. Nevertheless, ensifenthrin, as the only dual PDE<sub>3</sub>/PDE<sub>4</sub> inhibitor, has been proposed for the stage of clinical development in the treatment of BA, COPD, and cystic fibrosis, taking into account its high affinity for PDE<sub>3</sub> (3440 times more against PDE<sub>4</sub>), mainly with a bronchodilatory effect, more effective in a synergistic combination with  $\beta_2$ -agonists or anticholinergics. Dual inhibitors of PDE<sub>4</sub>/PDE<sub>7</sub>; these isozymes are expressed in immune cells through the control of cAMP, their double inhibition reduces bronchial hypersensitivity, production of proinflammatory interleukins in the experiment, which retains interest in a number of compounds – PDE<sub>4</sub>/PDE<sub>7</sub>,

inhibitors. Dual PDE<sub>4</sub>/PDE<sub>5</sub> inhibitors: especially attractive for their multilevel effect on bronchi, reduction of pulmonary hypertension and inflammation, lung remodeling. Thus, the combination of a PDE<sub>5</sub> inhibitor (tadalafil) and PDE<sub>4</sub> (roflumilast) improves these parameters in preclinical data, but their clinical development is questionable.

Agonists of bitter taste receptors – a group of 25 proteins – in addition to the tongue, are found in the respiratory epithelium and in the SM, where their three subtypes (10, 14 and 31) are highly expressed. The activation effect exceeds the relaxation of  $\beta$ -agonists by 2 times, with a high concentration of Ca<sup>2+</sup> and relaxation, the search for agonists of this class against the background of a small amount of clinical data continues. Agonists of the E-prostanoid receptor-4 (PGE<sub>2</sub>): activation of the PGE<sub>2</sub> receptor stimulates cAMP, the synthesis of several compounds of this type can relax the bronchi and in histamine spasm, can be interpreted as its key role, when administered orally, although it has not been tested in humans.

Inhibitors of Rho kinase: these protein kinases are highly represented in contractile SM, the RhoA/ROCK pathway regulates phosphatases of myosin light chains, two molecules have been proposed for clinical use – fasudil and ripasudil (Japan, China), but they have not yet been used in pulmonology for obstruction. Calcilytics: the G-protein receptor (guanine nucleotide) is associated with extracellular Ca<sup>2+</sup>, regulates the contraction in asthma and is elevated in sputum, also potential bronchodilators for the strategy. Among the new targets, PPAR-agonists should be named, although they affect lipid and glucose metabolism, are able to relax SM in asthma, their effects are debated. Agonists of the receptor relaxin-1 or -2 (studies of serelaxin) as a dilator and antifibrotic drug have demonstrated the generation of relaxing epithelial factors, but T<sub>1/2</sub> only 10-20 min requires continuous infusion of 48 h, their conjugation with fatty acids creates a long-acting relaxin-2 analogue. NO donors can be useful, but the release of NO activates superoxide, induces tolerance, therefore these mechanisms are clarified in the experiment. Pepducins – lipidated peptides, through binding to G-proteins or arrestins, can also offer new strategies for signaling responses (biased agonists).

**Conclusions.** New possibilities for the development of bronchodilators are in the preclinical phase, but they can become an addition to the modern optimal therapy for bronchial obstruction.

**Key words:** molecular targets for correction of bronchial obstruction, new options.