

Липосомальная терапия в пульмонологии: от теории к практике

А.В. Лисица, С.К. Соодаева, И.А. Климанов

Изучение эссенциальных **фосфолипидов** (ФЛ) в организме активизировалось в 1970–80-е годы [1, 2]. Была установлена роль этих соединений в организме человека, изучен их метаболизм на субклеточном, клеточном и органном уровнях. Показано, что **фосфолипиды**:

- важнейшие структурные элементы мембран клеток;
- обеспечивают биологическую активность и нормальное функционирование белков и ферментных систем, встроенных в мембрану;
- необходимы для синтеза простагландинов, предшественниками которых служат линоленовая и арахидоновая кислоты;
- являются природными эмульгаторами, обладая одновременно гидрофобными и гидрофильными свойствами;
- служат структурными и функциональными элементами липопротеинов;
- участвуют в образовании вторичных мессенджеров для клеточной сигнальной системы.

Исходя из этих данных было выдвинуто предположение, что ФЛ с учетом механизмов их действия как целой молекулы могут быть успешно использованы в медицине для разработки лекарственных **фосфолипидных препаратов** (ФЛП) и биологически активных добавок [2].

Александр Валерьевич Лисица – мл. научн. сотр. НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России.
Светлана Келдибековна Соодаева – докт. мед. наук, зав. лаб. клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России.
Игорь Александрович Климанов – научн. сотр. НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России.

Применение ФЛП в клинике внутренних болезней

Одним из способов защиты поврежденных клеточных мембран является использование ФЛ, механизм действия которых связан с включением в биомембраны полиненасыщенного фосфатидилхолина, способного восстанавливать структуру и функцию поврежденных биоструктур. ФЛП вошли в клиническую практику около 20 лет назад. Вначале использовалась прямая способность ФЛ восстанавли-

Фосфолипиды способны восстанавливать поврежденные биомембраны за счет встраивания в их структуру.

вать поврежденные мембраны за счет встраивания в их структуру. Первой областью применения ФЛП стала гепатология – в препарате **эссенциале** впервые был использован в лечебных целях “строительный материал” биомембран – фосфолипиды.

В НИИ БМХ РАМН разработан новый лекарственный препарат **фосфоглив**, который обладает выраженными гепатопротекторными свойствами и успешно используется в лечении хронических гепатитов, циррозов и других заболеваний печени. Помимо этого существует комбинация фосфоглива с метотрексатом для внутрисуставного введения. Препарат используется для лечения тяжелой формы ревматоидного артрита и в настоящее время проходит доклинические испытания.

Важным направлением стало создание ФЛП, имеющих высокое сродство к **сурфактанту** легких. Одним из первых таких препаратов был **экзосурф** педиатрический, который ис-

пользуется для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН). Действующее начало препарата – колфосцирила пальмитат, который уменьшает тяжесть РДСН, вызывает быстрое увеличение дыхательного объема, улучшает механику легких. Механизм действия препарата связан с репарацией поврежденного (или незрелого) сурфактанта легких у новорожденных. Однако следует подчеркнуть, что механизм его действия полностью не изучен, а также нет убедительных данных об отсутствии канцерогенного эффекта препарата и влияния на фертильность. В то же время препарат не имеет прямых противопоказаний к применению и используется у новорожденных как для лечения, так и для профилактики РДСН в группе риска.

В настоящее время сурфактантная терапия находит всё большее и большее применение. Есть данные о лечении бронхиальной астмы (БА) у детей препаратом **сузакрим** (препарат естественного экзогенного сурфактанта). Состояние системы сурфактанта оценивали по составу липидов в конденсате выдыхаемого воздуха методом тонкослойной хроматографии. После проведенного лечения у больных повышались уровни фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина – веществ с высокой поверхностной активностью, что свидетельствует о стимуляции синтеза собственного сурфактанта. Показано также уменьшение продуктов гидролиза ФЛ – веществ с низкой поверхностной активностью (нейтральных липидов, холестерина и жирных кислот), что говорит о предотвращении последующего повреждения системы сурфактанта. За-

регистрировано и значимое снижение уровней общего иммуноглобулина Е и интерлейкина-4 у детей с БА, получавших сузакрим [3].

В связи с высокой стоимостью имеющихся сурфактантных препаратов в НИИ ФХМ (г. Москва) проводились исследования по поиску альтернативы дорогостоящему дипальмитилфосфатидилхолину (ДПФХ) – основе как природного сурфактанта, так и его заместителей. Близким к ДПФХ по значениям поверхностного натяжения и поверхностной адсорбции оказался фосфолипид. На основе этих экспериментальных исследований был создан препарат **фосфосурф**, состав и механизм действия которого еще не прошли патентование. Предварительные доклинические испытания препарата указывают на его высокую эффективность в репарации поврежденного сурфактанта легких при снижении себестоимости [4].

Применение ФЛП в пульмонологии

Респираторные заболевания лидируют в мировой структуре заболеваемости, обуславливая более 25% всех обращений к врачу. Среди хронических легочных заболеваний особое место занимают БА и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Бронхиальная астма

БА относится к числу наиболее распространенных болезней человека, встречаясь у более чем 5% взрослых и 10% детей [5]. Исходя из данных эпидемиологического исследования можно предположить, что в России БА страдает около 7 млн. человек, а по официальной статистике – лишь 1 млн. В результате учета в основном тяжелых форм заболевания из 6–7 больных диагноз БА поставлен только у одного [6]. В Финляндии, Дании и ряде других стран у больных БА практически не происходит обострений, требующих экстренной госпитализации. Таким образом, проблема своевременной диагностики и эффективного лечения БА является чрезвычайно актуальной для России [5].

Основой базисной фармакотерапии персистирующей БА любой степени тяжести является использование **ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)**. В многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях у больных БА показана эффективность всех доз ИГКС в сравнении с плацебо [5, 7]. Одной из основных проблем терапии ИГКС является низкая биодоступность (40–73%) препаратов вследствие их высокой гидрофильности [8]. Это заставляет применять достаточно высокие дозы ИГКС, что увеличивает как стоимость терапии, так и частоту побочных эффектов. Именно поэтому остается актуальной проблема разработки новых способов доставки лекарственных веществ в нижние отделы респираторного тракта.

Другой подход, который может быть использован для повышения эффективности ИГКС, – **доставка ИГКС с помощью липосом**. При встраивании ИГКС в липосомы происходит повышение сродства препарата к липидсодержащей оболочке, выстилающей

Для повышения эффективности терапии может быть использована доставка ИГКС с помощью липосом.

внутреннюю поверхность дыхательных путей. Это позволит облегчить проникновение ИГКС через стенку бронха, значительно снизить потери препарата по сравнению с существующими методами доставки и, соответственно, уменьшить используемую дозу ИГКС.

ХОБЛ

ХОБЛ – одна из важнейших проблем современного здравоохранения во всем мире, распространенность и смертность от этого заболевания постоянно растут. В США более 10 млн. человек страдают ХОБЛ различной степени тяжести. Можно предполагать, что в России число больных ХОБЛ превышает 11 млн. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место, составляя около 4% среди всех причин смерти в общей популяции [9].

Курение – один из наиболее агрессивных факторов, участвующих в возникновении и прогрессировании заболевания. Для России эта проблема чрезвычайно актуальна, так как она входит в число стран с очень высоким уровнем курения. Проведенные в НИИ пульмонологии эпидемиологические исследования показали, что распространенность курения среди мужчин превышает 70%, отмечается рост этой зависимости и среди женщин, особенно среди москвичек (22%). Вызывает беспокойство и раннее начало курения – нередко уже в первых классах школы. Эти данные позволяют делать неутешительный прогноз о том, что ХОБЛ в скором времени будет развиваться в более молодом возрасте, приводя к инвалидизирующим симптомам у лиц моложе 40 лет [6].

Помимо базисной поддерживающей терапии ХОБЛ, большое значение имеет своевременное и правильное лечение обострений. В возникновении обострений этиологическую роль играют такие возбудители, как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* и др. [10]. Поэтому в терапии обострений ХОБЛ используются **антибиотики** широкого спектра действия,

а также комбинации 2–3 антибактериальных препаратов [11, 12]. Пероральное и парентеральное введение антибиотиков обуславливает их системное действие и вероятность серьезных побочных эффектов (аллергические реакции, тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз кишечника, изменения в системе крови, печеночно-почечная недостаточность и др.).

Поэтому предпочтительно введение антибиотика непосредственно к месту действия – в респираторный тракт. Однако в России практически не существует ингаляционных форм антибактериальных препаратов, а имеющиеся (например, фузафунжин) недостаточно эффективны и не могут быть использованы в лечении тяжелого обострения ХОБЛ.

Предпочтительным устройством для ингаляционной терапии следует

считать небулайзер, так как зачастую больные ХОБЛ не могут правильно использовать дозированные ингаляторы и сделать достаточно глубокий вдох, который необходим для поступления препарата в дистальные отделы бронхиального дерева. Большое значение имеет и скопление мокроты в просвете бронхов, препятствующее эффективному проникновению препарата. Однако большинство антибактериальных препаратов подвергается разрушению (полному либо частичному) при прохождении через небулайзер. В связи с этим особенно актуальна разработка новых лекарственных форм антибиотиков с целью их стабилизации при небулайзерной доставке. Одним из эффективных методов решения данной проблемы может стать создание стабильных **липосомальных соединений**, несущих в себе активную антибактериальную субстанцию.

Обоснование роли ФЛП в лечении бронхолегочных заболеваний

Оксиданты, в первую очередь **активные формы кислорода** (АФК) – супероксид-радикал, гидроксил-радикал, пероксинитрит-анион и др., играют ключевую роль в молекулярных механизмах патогенеза заболеваний органов дыхания, в том числе ХОБЛ и БА [13, 14].

Респираторный тракт постоянно подвергается воздействию кислорода и других газов (озона, диоксидов азота и серы), обладающих оксидативным эффектом. Значительные количества АФК продуцируют фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты, тканевые макрофаги) при взаимодействии с инфекционными агентами, иммунными комплексами или пылевыми частицами. АФК в норме являются важным элементом защиты организма от чужеродных объектов, обладая антибактериальными, антипаразитарными и противоопухолевыми свойствами. Однако при патологических состояниях дисбаланс в системе оксиданты–антиоксиданты способствует развитию **оксидативного стресса**, который обы-

чно выражается в избыточной продукции АФК и приводит к повреждению биомолекул клеток и тканей.

Способны прервать цепь генерации АФК **антиоксиданты**. Эти препараты инактивируют многие АФК, в том числе наиболее реакционноспособные. Однако антиоксидантные препараты лишь приостанавливают развитие оксидативного стресса, в то время как уже существующие повреждения остаются неизменными. Для восстановления поврежденных мембран клеток респираторного тракта можно использовать **ФЛП**, которые, встраиваясь в дефектные мембраны, восполняют их целостность, обеспечивая тем самым морфофункциональную целостность клетки. Проведенные экспериментальные исследования репаративных свойств ФЛ *in vitro* и пилотные клинические испытания показывают состоятельность такого подхода к терапии ряда пульмонологических заболеваний. В перспективе можно рассматривать **сочетание ФЛП с антиоксидантами** как высокоэффективную комбинацию для подавления оксидативного стресса, возникающего при патологических процессах в органах дыхания.

Заключение

Востребованность ФЛП в клинике чрезвычайно высока: областями их применения в настоящее время являются гепатология, артрология, интенсивная терапия, пульмонология. Спектр их использования в последние годы особенно быстро расширяется в связи с проведением многочисленных экспериментальных исследований в области молекулярной биологии ФЛ и получении новых данных о биохимических свойствах этих молекул. Одним из новейших подходов к использованию ФЛП является метод доставки с помощью липосом. Полученные в ходе доклинических и пилотных клинических исследований предварительные данные позволяют говорить о высокой эффективности такого подхода и необходимости дальнейшего изучения возможностей ФЛП в клинической практике.

В пульмонологии применение эссенциальных ФЛ представляет значи-

тельный интерес в связи с низкой биодоступностью ряда лекарственных препаратов при ингаляционном пути введения. При этом отмечается прямое репаративное действие ФЛ на поврежденные биомембраны клеток, что играет существенную роль в лечении оксидативного стресса, имеющего немаловажное значение в патогенезе ХОБЛ и БА. Создание новых ФЛП для реализации доставки с помощью липосом позволит разрешить проблему низкой биодоступности препаратов, а также существенно повысить экономическую эффективность лечения.

Список литературы

1. Арчаков А.И. и др. // 6-я Всесоюзная конференция по клинической биохимии, морфологии и иммунологии инфекционных болезней. Рига, 1983.
2. Бородин Е.А. и др. // Вестник АМН СССР. 1985. № 3. С. 84.
3. Каладзе Н.Н. и др. // Крымский ГМУ им. С.И. Георгиевского. Симферополь, 2002.
4. Халилов Э.М. и др. // Тез. X Российского национального конгресса "Человек и лекарство". СПб., 2003.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
6. Чучалин А.Г. Белая книга пульмонологии. М., 2002.
7. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
8. Белоусов Ю.Б. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 2000.
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2003.
10. Авдеев С.Н. Острая дыхательная недостаточность у больных с ХОБЛ: основные причины, особенности клинической картины, факторы прогноза, новые методы терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
11. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2003.
12. Bast A. // COPD: Diagnosis and Treatment / Ed. by van Herwaarden C.L.A. et al. Amsterdam, 1996. P. 33.
13. Соодаева С.К. // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. Чучалина А.Г. М., 1998. С. 92.
14. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.