

Опыт применения фосфолипидных препаратов в комплексной терапии бронхиальной астмы

✎ А.В. Лисица¹, С.К. Соодаева², И.А. Климанов³,
С.Е. Михайлов⁴, А.В. Аверьянов¹, О.П. Кузовлев¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ ООО “Медикал Клуб Консилиум”, Москва

⁴ Центральная клиническая больница № 1 РЖД, Москва

Проведено проспективное рандомизированное простое слепое плацебоконтролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности ингаляционного введения фосфолипидных наночастиц у пациентов с бронхиальной астмой. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии предложенного метода терапии на клинический статус и показатели функции внешнего дыхания пациентов. Клинически значимых нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фосфолипиды, оксидативный стресс, репарация мембран, ингаляционное введение, спирометрия.

Введение

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое характеризуется их гиперчувствительностью, что проявляется повторяющимися эпизодами свистящих хрипов, одышки, ощущения стеснения в груди и кашля, в частности ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с полностью или частично обратимой обструкцией дыхательных путей, купирующейся как самопроизвольно, так и на фоне лечения [1].

Основная цель терапии БА — достижение и поддержание полного контроля над клиническим течением болезни. Традиционным и высокоэффективным подходом в достижении указанной цели является применение **ингаляционных глюкокортикостерои-**

дов (ИГКС) в сочетании с **длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА)**. Именно эти препараты служат “золотым стандартом” терапии, который позволяет достичь контроля над клиническими проявлениями БА [1]. Эффективность такого сочетания препаратов очевидна, поскольку каждый из них имеет хорошо изученную конкретную точку приложения, а их совместное действие вызывает синергизм в отношении подавления симптомов БА.

Показано, что применение ИГКС для терапии БА приводит к следующим клиническим эффектам: уменьшению симптомов; снижению частоты, количества и степени тяжести обострений; улучшению показателей **функции внешнего дыхания (ФВД)**; снижению гиперчувствительности дыхательных путей и улучшению контроля воспаления; улучшению качества жизни пациентов; снижению смертности от БА [2–5].

Контактная информация: Лисица Александр Валерьевич, afox03@mail.ru

Длительнодействующие β_2 -агонисты, в свою очередь, представляют собой высокоэффективное средство достижения контроля над БА при совместном применении с ИГКС, хотя и не влияют на выраженность воспаления и потому не являются средствами монотерапии. Такая комбинированная терапия имеет преимущества в лечении, в то время как применение средней дозы одних ИГКС не обеспечивает достижения контроля над БА [6]. Добавление ДДБА к ежедневному режиму приема ИГКС способствует уменьшению проявлений БА в ночное время, улучшению ФВД, сокращению использования ингаляционных **короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА)** по потребности, уменьшению количества обострений и помогает в достижении клинического контроля над БА у большего количества пациентов, быстрее и при более низкой дозе ИГКС, чем при приеме одних ИГКС [7]. В проведенных контролируемых исследованиях установлено, что применение такой терапии с помощью комбинированного ингалятора так же эффективно, как и прием каждого препарата по отдельности. Предполагается, что ингаляторы с фиксированной комбинацией более удобны для больных БА и увеличивают приверженность к лечению [8, 9].

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время комбинированная терапия ИГКС + ДДБА является общепризнанным эталонным способом достижения контроля над клиническими проявлениями БА.

В то же время следует признать, что эффективность данной терапии не является стопроцентной. Существуют определенные категории пациентов, у которых использование комбинированной терапии ограничено в силу низкой эффективности или развития нежелательных явлений [10]. Этот факт обуславливает необходимость поиска новых патогенетически обоснованных подходов к медикаментозной терапии

БА. Одним из таких подходов может стать терапия препаратами, способными восстанавливать биологическую мембрану клеток, поврежденных в ходе процессов воспаления.

Повреждения структуры биомембран и сопряженных с ними мембранных белков (ферментов, рецепторов, транспортных белков и др.) нарушают нормальное течение многих внутри- и внеклеточных обменных процессов и функционирование клетки в целом [11]. Наиболее универсальным механизмом повреждения клеточных мембран является гиперпродукция активных форм кислорода и азота (иначе называемых свободными радикалами), часто именуемая “оксидативным стрессом”. Дисбаланс в системе оксиданты—антиоксиданты приводит к окислительному ингибированию активности мембранных ферментов, что усугубляется изменениями физико-химических свойств липидного бислоя [12].

Такие патофизиологические изменения являются одним из важных звеньев патогенетического порочного круга при развитии многих хронических воспалительных заболеваний, в том числе БА. Следовательно, при восстановлении целостности биомембран восстанавливается и морфофункциональная целостность клетки, что, в свою очередь, приводит к обрыву каскада воспалительных реакций и обеспечивает реализацию функционального ответа ткани и органа в целом [13]. Наиболее универсальным мембранно-репарирующим агентом являются фосфолипиды, которые представляют собой естественный структурообразующий и функциональный компонент всех биомембран [14].

Именно эти предположения и послужили “нулевой гипотезой” настоящего исследования.

Материал и методы

Положительное влияние ингаляционно-го введения фосфолипидов на биохимичес-

кие маркеры оксидативного стресса при обострении БА уже было показано ранее, однако статистически значимой разницы по клиническим показателям выявлено не было [15].

В связи с этим целью клинического исследования было подтвердить либо опровергнуть возможность получения клинического эффекта при добавлении ингаляционного введения фосфолипидов в комплексную терапию БА. В исследовании приняло участие 58 пациентов (37 мужчин (63,8%), 21 женщина (36,2%); средний возраст $67,5 \pm 12,3$ года).

По дизайну это было проспективное рандомизированное простое слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах. Пациенты, соответствующие всем критериям включения/исключения, были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в две группы. Рандомизация осуществлялась с помощью случайной выборки. Всем пациентам были присвоены порядковые номера. Листки с кодом лечения (1-я или 2-я группа) в произвольном порядке были помещены в непрозрачные запечатанные конверты. Конверты были случайным образом перемешаны, после чего на них был проставлен порядковый номер пациента. По мере проведения скрининга конверты вскрывались в порядке возрастания и пациентам назначалось соответствующее лечение.

В 1-ю группу было включено 30 пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата через компрессорный небулайзер 1 раз в сутки в дозе 1250 мг (300 мг фосфолипида) на фоне стандартной базисной терапии БА (ИГКС + ДДБА). Во 2-ю группу вошло 28 пациентов, у которых лечение БА проводилось по традиционной схеме (контроль). В качестве плацебо использовался 5% раствор мальтозы, в качестве фосфолипидного нанопосомального препарата — фосфоглив (производства НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН). Длитель-

ность терапии составила 24 нед, количество визитов в клинику — 8. Общая продолжительность исследования составила 3 года (2008—2011 годы).

Основные критерии включения/исключения приведены в таблице.

Для оценки влияния ингаляционного введения фосфолипидов на клинический статус пациента оценивались представленные ниже показатели.

Спирометрия. Исследование ФВД проводилось согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества с использованием переносного спирографа SpiroPro (Erich Jaeger). На каждом визите измерялся **объем форсированного выдоха за 1-ю секунду** ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких, оценивалась разница показателей в группах до и после начала терапии [16].

Пикфлоуметрия. Измерение **пиковой скорости выдоха** (ПСВ) проводилось пациентами самостоятельно на протяжении всего периода исследования дважды в день (утром и вечером). Процедуру выполняли трехкратно и регистрировали на бумажном носителе наилучший показатель. В дальнейшем оценивалась разница показателей в группах до и после начала терапии. Для измерения ПСВ использовался механический пикфлоуметр фирмы Clement Clarke International Ltd.

Использование КДБА по потребности регистрировалось на каждом визите в специальном дневнике пациента на бумажном носителе.

Балльная оценка симптомов БА проводилась по трехбалльной шкале, где за “0” принималось отсутствие симптомов в течение дня и/или ночи, за “3” — крайняя степень выраженности признака (кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания).

Количество обострений БА. В течение 24 нед терапии регистрировалось количе-

Критерии включения/исключения

Критерии включения	Критерии исключения
1. Взрослые дееспособные мужчины и женщины старше 18 лет 2. Наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до проведения любых процедур, связанных с исследованием 3. Диагноз частично контролируемой либо неконтролируемой БА, установленный согласно руководству GINA версии 2007 г. за 6 мес до включения в исследование 4. ОФВ₁ от 50 до 80% от должного; ОФВ₁/ФЖЕЛ >0,7 (70%) 5. Документально подтвержденный положительный тест на обратимость бронхиальной обструкции в течение последних 6 мес до включения в исследование, определяемый как $\Delta\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл относительно исходного уровня 6. Пациенты с БА, которые уже получали фиксированную комбинацию ИГКС/ДДБА (в виде одного комбинированного или нескольких разных ингаляторов), эквивалентную по дозировке салметеролу/флутиказону 100/500 мкг/сут, в неизменной дозе за 3 мес до включения в исследование 7. Некурящие или бывшие курильщики с индексом курения менее 5 пачек-лет и бросившие курить в течение как минимум 1 года до включения в исследование 8. Желание сотрудничать и достаточная приверженность при выполнении процедур исследования	1. Беременные или кормящие женщины 2. Наличие в анамнезе неблагоприятных исходов БА (например, госпитализации из-за обострения БА в отделение интенсивной терапии, проведение ИВЛ, жизнеугрожающие состояния) 3. Диагноз хронической обструктивной болезни легких, установленный согласно текущей версии руководства GOLD 4. Госпитализация из-за обострения БА в течение 1 мес перед скрининговым визитом 5. Инфекция нижних дыхательных путей в течение 1 мес перед скрининговым визитом 6. Наличие в анамнезе муковисцидоза, бронхоэктазов, дефицита α_1-антитрипсина и рестриктивного легочного процесса 7. Пациенты, получавшие пероральные или парентеральные глюкокортикостероиды в течение 3 мес перед скрининговым визитом 8. Установленная или доказанная гиперчувствительность к исследуемому препарату (фосфоглив) или его компонентам 9. Участие в других клинических исследованиях в течение 1 мес перед скрининговым визитом 10. Наличие значимого медицинского анамнеза и/или лечения кардиологических, почечных, неврологических, печеночных, эндокринных, онкологических заболеваний или наличие любых отклонений лабораторных показателей от нормы, которые могут служить признаком клинически значимого заболевания, согласно мнению исследователя

Обозначения: ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

ство обострений БА в исследуемой популяции. Тяжелое обострение БА (согласно определению GINA, 2007) считалось серьезным нежелательным явлением, и пациент с таким состоянием подлежал исключению из исследования.

Помимо этого всем пациентам на каждом визите проводилось полное физикальное обследование, оценка показателей жизнедеятельности (частота сердечных сокращений, артериальное давление), электрокардиография в 12 отведениях, общий и биохимический анализ крови (до начала и

после завершения курса терапии). При развитии обострения БА разрешалась любая сопутствующая терапия согласно рекомендациям GINA, 2007.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась путем оценки значимости различий между исходным и последующими измерениями при помощи парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок (для показателей с нормальным распределением) или при помощи непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок с использо-

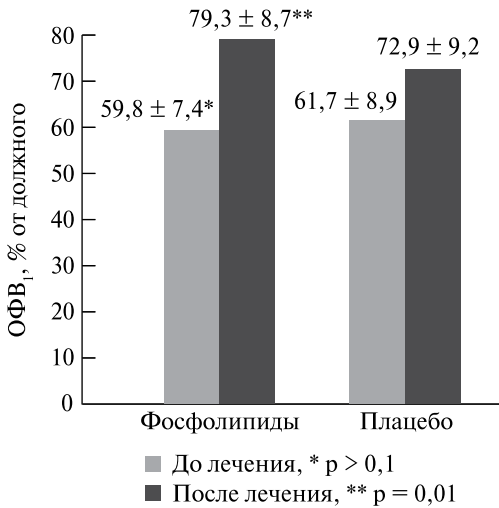


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в группах пациентов, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания лечения.

ванием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Анализ связи признаков проводился методом регрессионного анализа — использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Доверительная вероятность полагалась равной 95% ($p = 0,05$), т.е. различия значений показателей при $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые. Все регистрируемые характеристики пациентов представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Одним из важнейших показателей эффективности в настоящем исследовании было значение ОФВ₁ у пациентов обеих групп до и после курса терапии. Следует отметить, что изначально статистически значимых различий между группами не было ни по одному показателю. Как видно на рис. 1, к концу периода терапии отмечалось достоверное повышение ОФВ₁ в группе пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата, по сравнению с показателем группы плацебо ($p = 0,01$). При-

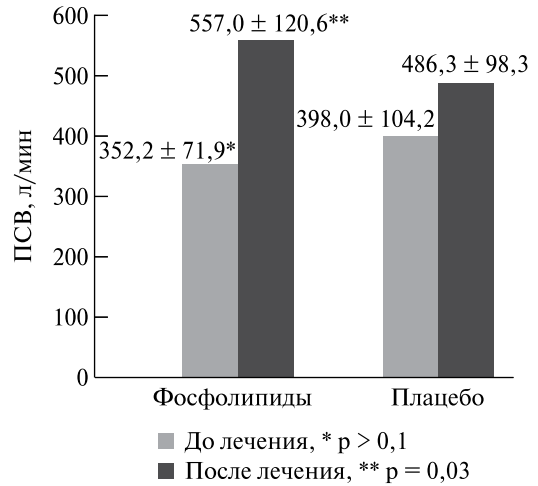


Рис. 2. Динамика ПСВ в группах пациентов, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания лечения.

рост этого показателя в основной группе составил 19,5%, в то время как в группе контроля — 11,2%. Увеличение ОФВ₁ в обеих группах, по-видимому, связано с повышением приверженности пациентов к лечению.

При исследовании динамики ПСВ выявлено статистически значимое ($p = 0,03$) увеличение этого показателя в основной группе на момент завершения терапии (рис. 2). Очевидно, что полученные данные по динамике ПСВ находятся в тесной взаимосвязи с аналогичными данными по ОФВ₁, это подтверждается результатами оценки линейной корреляции признаков ($r = 0,94$, $p = 0,0052$).

Подобная положительная динамика двух независимо полученных переменных (один параметр определялся врачом-исследователем на визитах в клинику, другой — самостоятельно пациентом) может свидетельствовать о более эффективном подавлении воспалительного процесса в стенке бронха вследствие ингаляции фосфолипидного препарата. Такие биохимические изменения приводят к снижению степени бронхи-

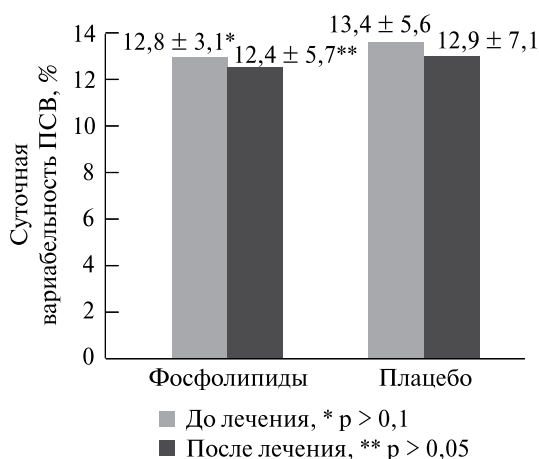


Рис. 3. Вариабельность ПСВ в группах пациентов, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания лечения.

альной обструкции, что обуславливает прирост показателей ФВД.

Интересные данные получены при анализе суточной вариабельности ПСВ (рис. 3). Значение этого показателя у больных БА является наиболее информативным признаком контроля бронхиальной гиперреактивности. До начала терапии в обеих группах этот показатель не превышал 13,5%, что, в общем, нехарактерно для клинического течения БА. Более того, после курса проведенной терапии не было обнаружено не только статистически достоверной разницы между группами, но даже снижения указанного показателя внутри каждой группы. Полученные результаты могут быть обусловлены в первую очередь тем фактом, что все пациенты исходно получали хорошую базисную терапию и у них имелась определенная степень контроля над симптомами БА. Это подтверждается тем, что доля пациентов с частично контролируемой БА в настоящем исследовании составила 82% и только у 18% была неконтролируемая БА.

Помимо этого в ходе клинических наблюдений было отмечено возрастание вариабельности ПСВ у некоторых пациентов

на фоне развития бронхообструктивного синдрома вследствие контакта с аллерген-специфичными аэрополлютантами, вирусными и бактериальными агентами и др., что свидетельствует о высокой чувствительности этого признака как интегрального показателя развития обострения/потери контроля над симптомами БА. В то же время его значимость в плане оценки долгосрочного подавления воспаления на фоне ингаляционной терапии фосфолипидами требует дальнейшего изучения.

Важным показателем общего контроля над течением БА является среднесуточная потребность в КДБА (сальбутамол, фенотерол). Распространенность применения этих препаратов чрезвычайно велика. Даже на фоне базисной терапии ИГКС + ДДБА почти все пациенты прибегают к использованию дополнительного ингалятора по потребности. Необходимость такого использования не всегда коррелирует с реальной потребностью в короткодействующих бронхолитиках. Тем не менее изначально уровень использования КДБА был достаточно высоким — около 4 ингаляций в сутки. На фоне проводимой терапии было отмечено значительное снижение потребности в КДБА; при этом разница между группами была статистически достоверной (рис. 4). Указанная динамика хорошо согласуется с данными, полученными при анализе показателей $ОФВ_1$ и ПСВ, что свидетельствует о наличии клинико-функциональных параллелей.

Для регистрации симптомов БА использовалась интегральная 3-балльная шкала, в которой общая оценка симптоматики складывалась из суммы отдельных симптомов. Так, общий балл симптомов БА мог складываться только из одного симптома или из нескольких симптомов разной степени выраженности. Учитывались четыре основных показателя: кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания. Таким образом, максимальная

степень тяжести симптомов БА равнялась 12 баллам (все четыре симптома максимальной степени выраженности), минимальная – 0 баллов.

На фоне проводимой терапии было отмечено статистически значимое снижение показателя балльной оценки симптомов БА у пациентов основной группы (рис. 5). Ингаляционное введение фосфолипидов оказывает выраженное положительное влияние на клиническую картину в целом, несмотря на то что механизм их действия не затрагивает напрямую конечные патогенетические звенья развития симптомов БА.

Существенным показателем, неразрывно связанным с описанными выше результатами, является время до развития первого обострения БА. В основной группе оно составило $72,4 \pm 15,8$ дня, в то время как в группе контроля – $38,9 \pm 16,7$ дня ($p < 0,01$). Статистически достоверная разница свидетельствует о том, что ингаляционное введение фосфолипидов имеет явно выраженное преимущество по сравнению с традиционной схемой терапии. Кроме того, через 6 мес частота развития одного обострения и более была ниже в основной группе (32,3 и 57,6% соответственно; $p = 0,45$), а развитие тяжелых и среднетяжелых обострений в основной группе наблюдалось реже, чем в контрольной (63,2 и 87,7% соответственно; $p < 0,001$). Данные, полученные в ходе настоящего исследования, убедительно свидетельствуют о наличии протективного эффекта при ингаляционном введении фосфолипидов, хотя конкретный механизм действия еще не до конца понятен.

Учитывая вышеизложенное, представляется интересной оценка корреляционной связи между вторичными показателями эффективности. При анализе полученных данных был выявлен высокий коэффициент корреляции между количеством баллов симптомов БА и частотой развития обострений в основной группе после окончания лечения ($r = 0,78$, $p = 0,00034$), что указывает на высокую степень взаимосвязи между

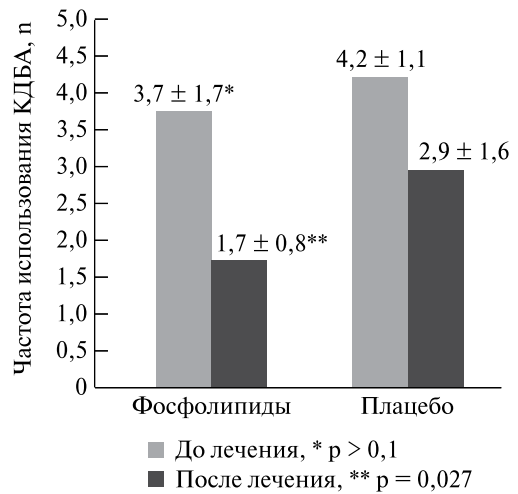


Рис. 4. Частота использования КДБА по потребности в группах пациентов, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания лечения. n – количество раз в сутки.

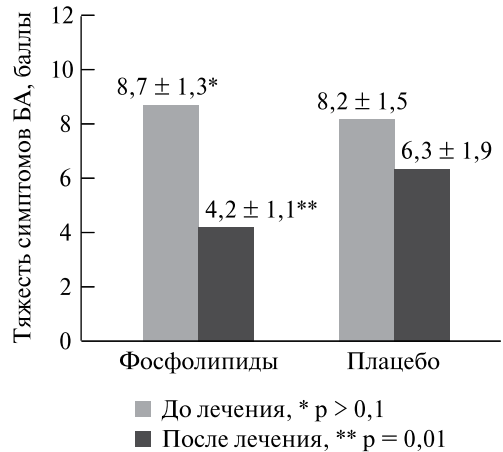


Рис. 5. Динамика тяжести симптомов БА в группах пациентов, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания лечения.

этими двумя признаками. Также была выявлена высокодостоверная положительная корреляционная связь между показателем $ОФВ_1$ и количеством баллов симптомов БА в той же группе ($r = 0,78$, $p = 0,0076$), которая подтверждает неслучайный характер

изменения признаков и их прямую взаимосвязь.

В заключение следует остановиться на определении безопасности изучаемого метода терапии. Оценка безопасности и переносимости в настоящем исследовании проводилась путем регистрации нежелательных явлений, касающихся клинического состояния пациентов, а также регистрации отклонений показателей лабораторных и инструментальных методов обследования. Контроль безопасности и переносимости осуществлялся на протяжении всего периода исследования. Ни у одного из пациентов, полностью выполнивших протокол исследования, не отмечалось значимых нежелательных явлений, которые потребовали бы отмены препарата или специального лечения. Это вполне объяснимо, учитывая тот факт, что исследуемый препарат не содержит искусственно синтезированных агентов, а состоит только из природных компонентов. У 15% пациентов отмечалось увеличение объема мокроты при отхаркивании, однако к концу наблюдения этот

симптом купировался самостоятельно. Клинически значимых изменений в данных объективного обследования пациентов, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования не выявлено.

Заключение

В настоящем исследовании впервые получены доказательные данные об эффективности и безопасности ингаляционного введения фосфолипидных препаратов в комплексной терапии. Новый метод базисной терапии БА приводит к статистически значимому улучшению как клинических (симптоматика, потребность в КДБА, развитие обострений), так и функциональных (ОФВ₁ и ПСВ) показателей. Отсутствие клинически значимых нежелательных явлений и хорошая переносимость препарата свидетельствуют о безопасности нового метода терапии.

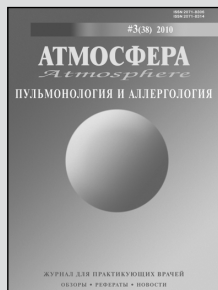
*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Phospholipids as a Part of Complex Therapy of Asthma

A.V. Lisitsa, S.K. Soodaeva, I.A. Klimanov, S.E. Mikhailov, A.V. Averianov, and O.P. Kuzovlev

A prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study was aimed to assess the efficacy and safety of phospholipid nanoparticles in patients with asthma. The study showed significant improvement both in clinical state and respiratory function. No clinically significant adverse events were observed.

Key words: asthma, phospholipids, oxidative stress, membrane reparation, inhalation, spirometry.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166.