

4. Antonini A., Mancini F., Canesi M. et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease // *Neurodegenerative Dis.* – 2008; 5: 244–246.
5. Benabid A., Pollak P., Louveau A. et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease // *Appl. Neurophysiol.* – 1987; 50 (1–6): 344–346.
6. Botulinum toxin: therapeutic clinical practice and science / Edited by Joseph Jankovic. – 2009. – 493 p.
7. Deuschl G., Scade-Brittinger C., Krack P. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* – 2006; 355: 896–908.
8. Hauser R., Zesiewicz T., Kelly E. et al. Parkinson's disease. – Questions and answers, 2006. – 280 p.
9. Kumar R., Lang A., Rodriguez-Oroz M. et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease // *Neurology.* – 2000; 55 (12): 34–39.
10. Kurlan R., Rubin A.J., Miller C. et al. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations // *Ann. Neurol.* – 1986; 20: 262–265.
11. Lai C., Barlow R., Barnes M. et al. Bedside placement of nasojejunal tubes: a randomized-controlled trial of spiral- vs straight-ended tubes // *Clin. Nutr.* – 2003; 22: 267–270.
12. Lozano A., Eltahawy H. How does DBS work? // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* – 2004; 57: 733–736.
13. Lyons K., Wilkinson S., Overman J. et al. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures // *Neurology.* – 2004; 63 (4): 612–616.
14. Managing advanced Parkinson's disease: the role of continuous dopaminergic stimulation. Editors: Aquilonius S-M., Lees A. – 2007. – 91 p.
15. Ney J., Joseph K. Neurologic uses of botulinum neurotoxin type A // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2007; 3 (6): 785–798.
16. Nyholm D., Nilsson D., Aquilonius S. Duodenal levodopa infusions in Parkinson's disease – long-term experience // *Acta Neurol. Scand.* – 2001; 104: 343–348.
17. Nyholm D. Pharmacokinetic optimization in the treatment of Parkinson's disease: an update // *Clin. Pharmacokinet.* – 2006; 45: 109–136.
18. Nyholm D., Lewander T., Johnsson A. et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term exposure // *Clin. Neuropharmacol.* – 2008; 31 (2): 63–73.
19. Pfeiffer R. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* – 2003; 2 (2): 107–116.
20. Pollak P., Benabid A.L., Limousin P. et al. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease // *Advances in Neurology.* – 1997; 74: 213–220.
21. Samanta J., Hauser R. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease // *Exp. Opin. Pharmacother.* – 2007; 8 (5): 657–664.
22. Scotto di Luzio A., Ammanati F., Marini P. et al. Which target for DBS in Parkinson's disease? Subthalamic nucleus versus globus pallidus internus // *Neurol. Sci.* – 2001; 22 (1): 87–88.
23. Shoulson I., Glaubiger G., Chase T. On-off response. Clinical and biochemical correlation during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients // *Neurology.* – 1975; 25:1144–1148.
24. Starr P., Christine C., Theodosopoulos P. et al. Implantation of deep brain stimulation into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations // *J. of Neurosurgery.* – 2002; 97 (2): 370–387.
25. Svnilson E., Torvic A., Lowe R. et al. Treatment of parkinsonism by stereotactic thalamotomies in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1960; 35: 358–377.
26. Volkmann J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease // *Parkinsonism and related disorders.* – 2007; 13: 462–465.
27. Westin J., Nyholm D., Groth T. et al. Outcome prediction of enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2006; 12: 509–513.

HIGH TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF EXTRAPYRAMIDAL DISEASES

Z. Zalyalova, MD

Kazan Medical University, Center of Extraparidal Diseases, Kazan Prospects for rendering an effective care to patients with Parkinson's disease, muscle dystonia, essential tremor, and other extrapyramidal diseases have been defined due to the putting into practice high-technology methods of chronic electrostimulation of deep brain structures, continuous dopaminergic stimulation via intestinal infusion of levodopa/carbidopa gel, and botulin therapy.

Key words: extrapyramidal diseases, Parkinson's disease, chronic electrostimulation of deep brain structures, levodopa/carbidopa gel, botulin therapy.

лекция

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Н. Каширская, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Капранов, доктор медицинских наук, профессор, **В. Никонова**,
Медико-генетический научный центр РАМН, Москва
E-mail: kashirskayanj@mail.ru

Рассматриваются различные ингаляционные препараты (антибиотики, муколитики/мукокинетика, противовоспалительные препараты, бронходилататоры и комбинированные растворы), применяемые при муковисцидозе; их влияние на функции легких, частоту обострений, выживаемость и качество жизни, а также их побочные эффекты.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционные препараты.

Муковисцидоз (МВ) – самое частое моногенно-наследуемое заболевание среди европеоидов, которое без адекватной современной терапии может приводить к раннему летальному исходу.

Большинство клинических проявлений заболевания связано с продукцией секрета повышенной вязкости и измененными физико-химическими свойствами: увеличением концентрации электролитов и белков в различных секретах при уменьшении водной фазы. Этот механизм лежит в основе 2 секреторных аномалий, характерных для МВ – высокой концентрации электролитов (натрия, хлора и т.д.) в потовой жидкости и секрете ряда других систем и выделении очень вязкого муцина всеми слизистыми железами организма. Затруднение оттока вязкого секрета ведет к его застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани, прогрессирующим фиброзом [2, 20].

МВ протекает с сочетанным нарушением функции органов дыхания, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Определяющим в клинической картине МВ является хронический бронхолегочный процесс, который протекает с разной степенью обструкции дыхательных путей и определяет заболеваемость и смертность больных данного контингента [4, 20, 76, 102].

Поражение легких развивается как следствие мутации гена муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (МВТР) [20], который кодирует связанный с мембраной цАМФ-регулируемый хлорный канал: снижение секреции хлоридов и воды приводит к образованию вязкого секрета в пораженных дыхательных путях [68, 79]. Это снижает мукоцилиарный клиренс [68], тем самым способствуя появлению хронических бактериальных инфекций, которые могут начинаться уже в раннем возрасте [10, 19, 92].

Среди бактериальных патогенных микроорганизмов, выделяемых из дыхательных путей пациентов с МВ, наиболее часто встречается триада *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [41, 97]. Инфекции, вызванные *V. septicus* complex, заметно уменьшают медиану выживаемости [65]. Другие патогенные микроор-

ганизмы, выделяемые у больных МВ, — *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Mycobacteria* ssp., *Aspergillus fumigatus* [27] и облигатные анаэробы [83, 84].

P. aeruginosa — грамотрицательная бактерия; обнаруживается приблизительно у 27% пациентов в возрасте 2–5 лет и у 80% пациентов в возрасте 25–34 лет [19]. Эта оппортунистическая патогенная бактерия рассматривается как наиболее важный патогенный микроорганизм при МВ [24, 104]. Инфекции дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa*, плохо поддаются лечению вследствие роста патогенного микроорганизма в виде биопленочных макроколоний [27, 104]. Тем не менее в последние десятилетия разработаны различные стратегии лечения, позволившие значительно улучшить прогноз [27]. Прогнозируемая медиана продолжительности жизни лиц с МВ в США увеличилась с 14 лет в 1969 г. до 36,5 лет — в 2005 г., а доля пациентов в возрасте 18 лет и старше составляет 43% [20]. Европейские регистры сообщают об аналогичном увеличении медианы продолжительности жизни [24, 92]. В течение последних 2 десятилетий для лечения поражения легких при МВ все чаще применяются многократные курсы ингаляционных антибиотиков в высоких дозах [27]. Такая тактика решила проблему плохого проникновения антибиотиков в паренхиматозную ткань легких и бронхиальный секрет при внутривенном введении, а также их потенциальной системной токсичности при лечении в течение длительного времени.

Чтобы избежать развития устойчивости и попытаться ликвидировать немуккоидные *P. aeruginosa*, лечение антибиотиками начинают сразу после выявления патогенного микроорганизма [39, 94, 101]. У пациентов с МВ, изначально пораженных мукоидными штаммами *P. aeruginosa*, или пациентов, у которых изначально немуккоидные штаммы уже превратились в мукоидные, полной их эрадикации достичь невозможно.

При МВ всегда наблюдается хроническое воспаление дыхательных путей [5, 27, 28, 63]. В результате возникает ряд физиологических и метаболических изменений, включая потерю массы тела, анорексию и метаболические расстройства. Таким образом, дополнительно к оптимальной антибиотикотерапии оправданно применение противовоспалительных средств (во избежание ухудшения функции легких, трансформации и разрушения тканей). По некоторым данным, в сравнении с ингаляционными кортикостероидами нестероидный противовоспалительный препарат ибупрофен дал обнадеживающие результаты у детей и подростков с МВ [62, 64], тогда как исследование III фазы по применению антагониста LTB_4 -рецептора ВПН 284 [14] у пациентов с МВ было остановлено вследствие нежелательных эффектов препарата. Ингибиторы протеаз, включая аэрозольный рекомбинантный секреторный ингибитор лейкоцитарной протеазы (SLPI) или ингибитор α_1 -протеиназы (α_1 -PI), не продемонстрировали убедительного эффекта [27, 42], тогда как антибиотики с противовоспалительным действием, в частности макролиды, улучшали функцию легких у детей с МВ и у взрослых с хронической инфекцией *P. aeruginosa* [6, 33, 86].

Поскольку гнойная мокрота при МВ мешает действию аэрозольных препаратов, назначению аэрозольных антибиотиков, как правило, предшествуют физиотерапия и(или) прием бронходилататоров либо муколитиков — таких, как рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза (рчДНаза, дорназа альфа, Пульмозим) [1, 37, 38].

Кроме того, благоприятный эффект могут оказать препараты, улучшающие мукоцилиарный клиренс (такие, как гипертонический солевой раствор) [31, 81].

После того, как в рамках согласительной конференции Европейского общества муковисцидоза (ЕСФС) в 1999 г. [26] и в 2003 г. [27] прошло обсуждение ингаляционной терапии, были разработаны несколько новых лекарственных препаратов и новые устройства для ингаляции, информация о них изложена в журнале «Cystic Fibrosis» в 2009 г. [52].

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антибиотики. *Аминогликозид тобрамицин* — антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с бактериальной рибосомой 30S. Он эффективен против большинства грамотрицательных палочек, но обычно не действует на штаммы *Burkholderia cepacia* complex или *S. Maltophilia*, хотя влияет на штаммы *Enterococcus* и *Staphylococcus*.

Проникновение через стенку бактериальной клетки является энергозависимым и ухудшается в анаэробных условиях. Поэтому низкое парциальное давление кислорода в гнойных пробках при МВ [104] может ограничивать эффективность данного препарата. Тобрамицин заряжен положительно, и считается, что при МВ он связывается в дыхательных путях с отрицательно заряженными нитями ДНК и альгинатом *P. aeruginosa*. Тем не менее, прерывистое (28 через 28 дней) лечение с использованием 300 мг тобрамицина 2 раза в день значимо улучшало у пациентов с МВ функцию легких и уменьшало плотность обсеменения *P. aeruginosa* мокроты по сравнению с плацебо [3, 78]. В 2 открытых неконтролируемых исследованиях показано, что при аэрозольном применении тобрамицина у большинства пациентов с МВ в сроки до 3 мес наступала эрадикация *P. aeruginosa* [39], что сопровождалось уменьшением нейтрофильного воспалительного процесса в дыхательных путях.

В целом раствор тобрамицина для ингаляций (РТИ) переносится хорошо. В клинических исследованиях не наблюдалось токсичности в отношении почек или выпадения волос, хотя слабый или умеренный преходящий шум в ушах возникал чаще у пациентов, получавших РТИ, чем в группе плацебо. Бронхоконстрикция после ингаляции РТИ наблюдалась при применении как РТИ без консервантов, так и растворов тобрамицина, содержащих консерванты, в частности фенол [46]. Использование ингаляционных β -адреномиметиков может предотвратить снижение функции легких после ингаляции [46].

Колистиметат натрия — циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polymyxa* varietas *colistinus*; относится к группе полимиксинов. Благодаря своей катионной природе полимиксиновые антибиотики способны повреждать клеточные мембраны и проявляют бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий. Специфических требований к устройствам для ингаляции в отношении коллистиметата натрия нет, поэтому препарат можно вводить с помощью ультразвуковых или струйных небулайзеров или устройств с вибрирующей мембраной (mesh devices).

Хотя коллистиметат натрия для ингаляций применяется у людей с МВ для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, уже более 20 лет, контролируемых исследований мало. Исследование 40 пациентов с МВ показало, что ингаляция коллистиметата натрия умень-

шает симптоматику и предупреждает падение функции внешнего дыхания [53]. В улучшении функции легких РТИ оказался эффективнее колестиметата натрия, хотя оба препарата уменьшали плотность обсемененности *P. aeruginosa* мокроты [7, 47]. В сочетании с пероральным приемом ципрофлоксацина ингаляции колестиметата натрия приводили к эрадикации *P. aeruginosa* на 24 мес более чем у 80% получавших лечение пациентов с МВ [36].

Пациенты с МВ в целом хорошо переносят колестиметат натрия, однако нередко наблюдается бронхоконстрикция, особенно у больных с астмой или гиперреактивностью дыхательных путей [9, 18]. Ингаляцию препарата необходимо проводить сразу после разведения, поскольку в дальнейшем он гидролизуетсся с образованием оснований колестилина А (полимиксин Е1) и колестилина Б (полимиксин Е2). Колистин (сульфат) нельзя применять для лечения пациентов с МВ из-за тяжелых нежелательных явлений [100].

Азтреонама лизин (АЗЛИ). Азтреонам – синтетический антибиотик монобактаманного ряда (моноциклический β-лактам), активный в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов и устойчивый к действию большинства β-лактамаз. Доказан клинически значимый его синергизм с аминогликозидами в отношении *P. aeruginosa*. АЗЛИ – это новая, еще не прошедшая сертификацию лекарственная форма для аэрозольного лечения инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у пациентов с МВ. В состав препарата АЗЛИ входит соединение, безопасное для ингаляции, в то время как азтреонама аргинин, используемый для внутривенного введения, может при длительной ингаляционной терапии вызывать у таких пациентов воспалительные дыхательных путей [70]. АЗЛИ вводят с помощью электронного небулайзера eFlow®, который создает аэрозоль с узким распределением размера частиц, обеспечивая депонирование в периферических отделах легких через 2 мин ингаляции [55].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Ib фазы с повышением дозы при самостоятельном введении 1 раз в сутки в дозе 75, 150 и 225 мг препарата АЗЛИ или плацебо пациентами с МВ в возрасте старше 12 лет со стабильным состоянием показаны сохранение антисинегнойной активности при использовании небулайзера и отсутствие ингибирования мокротой при МВ [40]. Препарат АЗЛИ был активен в отношении мультирезистентной *P. aeruginosa* и при умеренной концентрации в мокроте – в отношении штаммов *Burkholderia ceracia complex* с геном-вариантами с I по V. Он хорошо переносился; наиболее частым нежелательным явлением было усиление кашля, особенно при высокой дозе. Легкие или умеренные побочные эффекты заключались в ощущении стеснения в груди и заложенности носа. Концентрация препарата АЗЛИ в мокроте превышала МИК₅₀ по крайней мере в течение 4 ч после введения [40].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы изучали эффект препарата при введении в дозе 75 мг 3 раза в день по сравнению с плацебо [80]. У больных, получавших препарат, выявлено значимое улучшение клинических симптомов, процентного изменения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и плотности колониеобразующих единиц (КОЕ) *P. aeruginosa* через 28 дней. Процент нежелательных явлений был схожим.

В настоящее время проводится 6-месячное исследование III фазы, в котором сравнивают препарат АЗЛИ в дозе 75 мг 3 раза в день и РТИ 2 раза в день по схеме 28 через 28 дней.

Липосомальный ципрофлоксацин. Ципрофлоксацин, фторхинолон, воздействующий на функцию гираз у бактерий, широко используется в пероральной форме у пациентов с МВ и другими заболеваниями. Введение ципрофлоксацина в виде аэрозоля с мелкими частицами или заключенного в липосомы морским свинкам, инфицированным *Legionella pneumophila* [35], или мышам, инфицированным *Francisella tularensis* [17], предотвращало смерть животных и позволило предположить эффект аэрозоля при его доставке в нижние отделы дыхательных путей у пациентов с МВ. При использовании для этого соответствующих небулайзеров разрушение липосом было минимальным. После успешного завершения исследования I фазы по изучению безопасности, переносимости и фармакокинетических свойств у здоровых добровольцев, а также доклинической токсикологической программы, в настоящее время проводится исследование II фазы по изучению безопасности и эффективности ингаляционного применения липосомального ципрофлоксацина у 24 пациентов с МВ; в качестве первичной конечной точки используется изменение содержания КОЕ *P. aeruginosa* в мокроте. Данные фармакокинетики позволяют предположить возможность введения 1 раз в день.

Аэрозоль МР-376. Лекарственная форма фторхинолона левофлоксацина для аэрозольного введения (МР-376) в настоящее время проходит клиническую оценку у пациентов с МВ после того, как результаты у здоровых добровольцев продемонстрировали его хорошую переносимость [44]. Основным путем элиминации препарата из легких является системное всасывание.

Амфотерицин В – широко применяемый противогрибковый препарат, активный в отношении *Scurtosoccus neoformans*, *Candida albicans*, *A. fumigatus* и других видов. Препарат связывается со стеролами в плазматических мембранах грибов, ухудшая тем самым проницаемость мембран. Его недостатком являются потенциальная тяжелая нефротоксичность и нейротоксичность. Липосомальная форма амфотерицина В уменьшает токсичность препарата при сохранении противогрибковой активности на моделях легочного аспергиллеза у мышей [8]. Хотя ингаляционная форма липосомального амфотерицина В исследована в различных популяциях пациентов, данные о его клинической эффективности и переносимости неубедительны, возможно, вследствие различий в дозах препарата и способах введения [66, 73].

Контролируемые исследования липосомального амфотерицина В для ингаляционного введения у пациентов с МВ и легочной инфекцией, вызванной *A. fumigatus*, не проводились. Ингаляционное введение 50 мг липосомального амфотерицина В 1 раз в неделю с помощью адаптивного небулайзера для доставки аэрозоля (HaloLite™) 5 пациентам с МВ и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) хорошо переносилось, хотя доза препарата 8 мл требовала длительной ингаляции – до 150 мин [95]. В другом исследовании у 2 пациентов с МВ и упорной аспергиллезной инфекцией стали отрицательными результаты посева *A. fumigatus* в сроки от 1 до 4 мес после 10 дней лечения аэрозольной формой липосомального амфотерицина В в дозе 25 мг 2 раза в день [90].

Муколитики/мукокинетики. *Дорназа альфа.* Ингаляционный раствор дорназы альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) – это очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы (рчДНАзы); фермент расщепляет ДНК в мокроте, тем самым уменьшая ее вязкость. Дорназу альфа используют в струйных (но не в ультразвуковых) небулайзерах, соединенных с компрессором. Многочисленные краткосрочные и долгосрочные исследования показали значительные улучшения ОФВ₁ после лечения дорназой альфа по сравнению с плацебо у пациентов с МВ [38, 69] и хорошую переносимость препарата. Побочные эффекты включают изменение голоса, сыпь, редко бронхоспазм [1]. В некоторых исследованиях наблюдалось значительное уменьшение частоты обострений [38, 77] и образования воздушных ловушек [82]. Применение дорназы альфа снижало воспалительную активность в легких [1]. В Кокрановском обзоре по результатам краткосрочных, а также долгосрочных исследований сделали вывод, что дорназа альфа улучшает функцию легких [54].

В клинических исследованиях использовались комбинированные устройства – такие, как Durable Sidestream® и MOBILAIRE™, Durable Sidestream® и Porta-Neb®, Hudson T Up-draft II® и Pulmo-Aide®, Respigard II Nebulizer® и Pulmo-Aide®, PARI LC PLUS и PARI PRONEB®, PARI BABY™ и PARI PRONEB®.

Гипертонический солевой раствор. Аэрозольный гипертонический солевой раствор для лечения МВ представляет собой воду для инъекций (стерильную) с натрия хлоридом в концентрации от 3 до 7%. Считается, что увеличение концентрации соли на эпителии дыхательных путей со стороны просвета разжижает вязкую мокроту, тем самым улучшая мукоцилиарный клиренс и, следовательно, функцию легких [25]. В Кокрановском обзоре сделали вывод, что ингаляция гипертонического солевого раствора улучшает мукоцилиарный клиренс у пациентов с МВ (по результатам краткосрочных клинических исследований) и увеличивает функцию легких в сравнении с контролем [99]. В плацебоконтролируемом исследовании с параллельными группами продолжительностью более 48 нед у 82 пациентов, получавших 7% гипертонический солевой раствор, ОФВ₁ и ФЖЕЛ увеличивались соответственно до 3,2 и 2,8% по сравнению с показателями в контрольной группе [31]. В данном исследовании гипертонический солевой раствор также уменьшал частоту обострений (на 56%) по сравнению с плацебо. В другом исследовании через 14 дней лечения гипертоническим солевым раствором наблюдалось увеличение ОФВ₁ на 15% [32]. Побочные эффекты на ингаляционное введение гипертонического солевого раствора включали бронхоспазм и усиление кашля.

При сравнении гипертонического солевого раствора с дорназой альфа при введении 1 раз в день через день в рамках перекрестного исследования у 48 детей показатель ОФВ₁ увеличивался в группе ежедневного приема дорназы альфа (16%), затем – в группе, принимавшей препарат через день (14%); у пациентов, получавших лечение гипертоническим солевым раствором, наблюдалось только умеренное улучшение (3%) [93].

Денуфосол тетранатрий. Раствор для ингаляции денуфосола тетранатрия (денуфосол) – это селективный агонист P2Y₂-рецептора, который активизирует альтернативный хлоридный канал [56]. Считается, что эта активация при-

водит к увеличению гидратации дыхательного эпителия, улучшая тем самым мукоцилиарный клиренс и функцию легких. Показана более длительная устойчивость денуфосола, чем УТФ и диквафосола [105]. В исследовании II фазы у пациентов с МВ ингаляционный препарат улучшал несколько параметров функции легких [22]. Нежелательные явления (кашель и снижение функции легких непосредственно после ингаляции) были одинаковыми в группах плацебо и лечения. На основании полученных результатов начато двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы с применением денуфосола в дозе 60 мг в течение 6-месячного периода.

Ланковутид (Molii901). Считается, что ланковутид (Molii901) активизирует внутриклеточный кальций в альтернативных хлорных каналах, увеличивая тем самым транспорт хлоридов и секрецию жидкости на апикальной поверхности эпителия дыхательных путей [60]. Действительно, в исследовании II фазы у больных с МВ наблюдалось значительное увеличение ОФВ₁ при лечении Molii901 [106]. Ингаляционный ланковутид хорошо переносился. Частыми нежелательными явлениями были незначительное усиление кашля и фарингит. В настоящее время в Европе проводится многоцентровое исследование II фазы для определения оптимальной дозы Molii901 у пациентов с МВ. Больные получают либо плацебо, либо ланковутид в дозе 2,5 мг в день, через день или 2 раза в неделю в течение 2 мес.

Ингаляционные противовоспалительные препараты. *Ингаляционные кортикостероиды.* Используют для уменьшения эндобронхиального воспаления при МВ [57, 61] и для минимизации системных нежелательных явлений, возникающих при пероральном приеме преднизолона [85]. В клинических исследованиях, включавших пациентов с МВ, для лечения в течение от 3 до 52 нед использовали различные дозировки будесонида, беклометазона или флутиказона пропионата (400–1600 мкг/сут) [5, 15, 21, 96, 103]. В 2 исследованиях наблюдалось уменьшение гиперреактивности бронхов у пациентов с МВ, не страдающих бронхиальной астмой [15, 96].

Ни в одном исследовании не показано статистически значимого увеличения функции легких, хотя у пациентов, получавших беклометазон в течение 30 дней, выявлено значимое изменение диффузионной способности легких по окиси углерода (DLco). Благоприятного изменения воспалительных маркеров в мокроте не наблюдалось [15, 96], но заметно снижалось их количество в дыхательных путях (по результатам исследования бронхоальвеолярной жидкости) [103]. Продемонстрированы значимые улучшения по Шкале ежедневной оценки симптомов для кашля и одышки в группе из 12 пациентов, но в более крупном исследовании не было выявлено улучшения самочувствия или аппетита по среднему общему значению для шкал дыхательных симптомов [96].

Лечение ингаляционными кортикостероидами в целом хорошо переносилось, не влияло на содержание кортизола в моче и крови, не вызывало никакого снижения надпочечникового резерва или увеличения частоты респираторных эпизодов [5, 103]. Однако в последнем исследовании показано значимое замедление (по сравнению с плацебо) роста детей препубертатного возраста, которые получали ингаляции сухого порошка флутиказона пропионата в течение 12 мес [21].

В самом крупном исследовании изучали безопасность отмены кортикостероида после перевода всех пациентов на ингаляции флутиказона в течение 2 мес вводного периода. Пациенты были рандомизированы на группы, одна из которых последующие 6 мес продолжала прием флутиказона, а другая принимала плацебо [12]. Между группами не наблюдалось различий ни в первичных показателях исхода (время до 1-го обострения), ни в изменениях функции легких, использовании пероральных или внутривенных антибиотиков или экстренном использовании бронходилататоров. Авторы предположили, что большинство пациентов, получающих ингаляционные кортикостероиды, вероятно, в них не нуждаются. В Кокрановском обзоре имеется вывод об отсутствии доказательств «за» и «против» использования кортикостероидов при МВ [11].

Ингибиторы протеаз. Секреторный ингибитор лейкоцитарной протеазы (SLPI) и α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ) – 2 эндогенных ингибитора сериновых протеаз, которые инактивируют нейтрофильную эластазу, в высоких концентрациях присутствующую при МВ в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) [28]. Краткосрочное аэрозольное введение α_1 -АТ 12 пациентам с МВ подавляло нейтрофильную эластазу в ЖБАЛ и восстанавливало антинейтрофильную активность эластазы [72]. Однако исследование II фазы, в котором оценивали клиническую эффективность и безопасность аэрозольного трансгенного α_1 -АТ, не выявило никаких признаков уменьшения воспаления дыхательных путей [67]. В другом открытом краткосрочном исследовании наблюдалось уменьшение активности нейтрофильной эластазы, количества нейтрофилов, провоспалительных цитокинов и *P. aeruginosa*, однако положительного влияния лечение ингаляционным α_1 -АТ на функцию легких у пациентов с МВ не было [43]. В целом все сходится во мнении, что для доказательства потенциальной эффективности ингаляционного препарата α_1 -АТ необходимы продолжительные (более 4 нед) исследования у маленьких детей со средней степенью тяжести поражения легких [16]. Ингаляционное применение SLPI в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 1 нед уменьшало содержание нейтрофильной эластазы в жидкости эпителиальной выстилки у пациентов с МВ, но доза 50 мг 2 раза в день в течение 2 нед была неэффективной [71, 98]. Препарат больше не изучался в клинических исследованиях.

Бронходилататоры. Ингаляционные бронходилататоры часто назначают пациентам с МВ и вызванной поражением бронхов атопией или гиперреактивностью дыхательных путей [29]. Лечение бронходилататорами может повышать мукоцилиарный транспорт, снижать воспалительное повреждение дыхательных путей, увеличивать толерантность к физическим нагрузкам и уменьшать одышку [74]. Часто путем ингаляций вводят салбутамол короткого действия или длительно действующий салметерол.

У большинства пациентов при многократном применении на каком-то этапе наблюдается положительный ответ [48, 75]. Однако длительные контролируемые исследования ингаляционных β_2 -агонистов не проводились. В 2-месячном двойном слепом перекрестном исследовании с применением 90 мкг салбутамола 4 раза в день значительно увеличивалась пиковая скорость выдоха у паци-

ентов с гиперреактивностью бронхов [30]. Хотя в данном исследовании функция легких не изменялась, лечение ингаляционным салбутамолом (дозированный ингалятор под давлением, 180 мкг, 2 раза в день) значительно улучшало дыхательную функцию в 12-месячном наблюдательном исследовании [58]. В последующем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с МВ, получавших салбутамол ингаляционно в дозе 180 мкг 2 раза в день, показатели функции легких значимо не отличались от таковых в группе плацебо [59]. В другом исследовании у 18% пациентов с МВ, получавших салбутамол, наблюдалось значимое увеличение ОФВ₁ [51]. Ингаляция короткодействующих β -агонистов не улучшала переносимость физической нагрузки и не снижала одышку после нагрузки у пациентов с МВ, несмотря на значимое увеличение ОФВ₁ [23, 91].

Большой эффект наблюдался при применении длительно действующего бронходилататора салметерола. В открытом исследовании [13] одышка уменьшалась даже у пациентов, у которых не был обнаружен положительный ответ ОФВ₁ при лечении салметеролом в дозе 50 мкг 2 раза в день в течение 2 нед. У пациентов со стабильным течением МВ, ответивших на прием салбутамола в дневное время, показано значимое увеличение сатурации оксигемоглобина ночью после приема салметерола перед сном [87]. В Кокрановском обзоре сделан вывод, что β -симпатомиметики как короткого, так и длительного действия могут быть полезными для пациентов с МВ, восприимчивых к бронходилататорам или склонных к гиперреактивности [45].

Во время обострений эффективность лечения ингаляционными бронходилататорами может снижаться [34, 48]. Однако данное утверждение не было подтверждено в последних исследованиях с применением ингаляционного салбутамола [50] и салметерола в высокой дозе [49]. Также в некоторых краткосрочных исследованиях при МВ показана польза от применения антихолинергических препаратов [88, 89]. Однако комбинации β -симпатомиметиков и антихолинергических препаратов не приводили к синергическому или суммарному эффекту у пациентов с МВ [89, 89].

Таким образом, как в зарубежной, так и отечественной литературе приводятся данные о высокой эффективности ингаляционной терапии для лечения поражения легких при муковисцидозе, включая антибиотики, муколитики/мукокинетики, противовоспалительные препараты, бронходилататоры и комбинированные растворы. Разработка все большего количества препаратов и устройств для их ингаляционного введения продолжается.

Список литературы см. на сайте: www.rusvrach.ru

INHALATION DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

*Professor N. Kashirskaia, MD; Professor N. Kapranov, MD; V. Nikonova
Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow*

The paper considers inhaled drugs used in cystic fibrosis, the mechanisms of their action, administration routes and indications, their effects on respiratory function, the frequency of exacerbations, survival and quality of life, as well as adverse reactions. In particular, it deals with antibiotics, mucolytics/mucokinetics, anti-inflammatory drugs, bronchodilators, and combined solutions.

Key words: cystic fibrosis, inhaled drugs.