

СУРФАКТАНТ-BL

российский препарат легочного сурфактанта

Сурфактант-BL единственный отечественный препарат легочного сурфактанта. Это природный препарат, получаемый из легких крупного рогатого скота. Препарат разработан в Центральном научно-исследовательском рентгенорадиологическом институте Минздрава РФ совместно с компанией «Биосурф».

Препарат, как и все зарубежные препараты сурфактанта, разрабатывался для лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) недоношенных новорожденных. Таких детей в России рождается около 30 000 ежегодно. Клинически это состояние характеризуется цианозом, тяжелой одышкой, втягиванием межреберных промежутков, а лабораторно значительной гипоксемией и снижением воздушности легких или «белыми» легкими на рентгенограмме грудной клетки. Такие дети нуждаются в респираторной поддержке, и основным способом лечения РДС является искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Нередки осложнения как ИВЛ, так и периода новорожденности. Среди них пневмоторакс, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), функционирующий артериальный проток и бронхолегочная дисплазия (БЛД). Смертность от РДС по данным Минздрава РФ около 12%.

Причиной развития РДС у недоношенных новорожденных является незрелость легких и количественная недостаточность легочного сурфактанта. Однако часто дефицит сурфактанта имеет смешанную причину, связанную как с первичной, так и вторичной недостаточностью. Последняя обусловлена развитием системной воспалительной реакции, которая возникает как в процессе развития различных внутриутробных инфекций, так и гестозов у матери.

С развитием системной воспалительной реакции связывают и патогенез респираторного дистресс-синдрома взрослых, при котором вторичный дефицит сурфактанта вносит существенный вклад в его развитие. Этот синдром, ранее существовавший под именем шоковое легкое, некардиогенный отек легких, также характеризуется тяжелой гипоксемией, рефрактерной к кислородотерапии, двусторонними изменениями на рентгенограмме грудной клетки при отсутствии левожелудочковой недостаточности. РДС взрослых развивается на фоне сепсиса, множественной травмы, аспирации желудочного содержимого, ожогов дыхательных путей, тяжелых пневмоний, длительной ИВЛ, осложнений после операций на открытом сердце, в частности после операций аортокоронарного шунтирования и других. Полагают, что острая дыхательная недостаточность при атипичной пневмонии (SARS) имеет сходную природу с РДС взрослых.

На фоне развития системной воспалительной реакции возникает спазм капилляров легкого и шунтирование кровотока (сброс справа налево), увеличение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, выход белков плазмы крови и клеточных элементов (полиморфноядерных лейкоцитов) в альвеолярное пространство, повреждение сурфактанта и альвеолоцитов второго типа – клеток, синтезирующих сурфактант. Все это приводит к развитию тяжелой гипоксемии и нередко к полиорганной недостаточности (ПОН). Смертность от респираторного дистресс-синдрома взрослых достигает 60-90%.

Нарушения в сурфактантной системе легких обнаружены и при туберкулезе легких. В частности, у больных выявляются микроателектазы, нарушения выведения мокроты (мукоцилиарного клиренса), повреждение альвеолоцитов 2 типа, нарушение реутилизации сурфактанта и дифференцировки альвеолярных макрофагов (АМ) - преобладание молодых форм клеток. Последнее обуславливает состояние незаконченного фагоцитоза, невозможность переваривания микобактерии захватившим ее макрофагом.

Как выяснено в норме во всех этих процессах участвует легочный сурфактант. В последние несколько лет появились сведения о нарушениях в содержании и синтезе сурфактант-ассоциированных белков при астме и хронических обструктивных заболеваниях легких.

Препараты сурфактанта отличаются по составу и свойствам. В настоящее время предпочтение отдают природным препаратам сурфактанта, которые по своим свойствам и составу приближены к естественному сурфактанту легких. В состав этих препаратов входят основные классы фосфолипидов, гидрофобные сурфактант-ассоциированные белки, нейтральные липиды, свободные жирные кислоты и ряд неидентифицированных примесей.

В таблице представлены некоторые данные о составе естественного сурфактанта легкого человека и Сурфактанта-BL:

Тип сурфактанта	Источник	ФХ	ДПФХ, %	Нейтральные липиды + холестерин	САБ в % к ФЛ
Сурфактант легкого человека	Легкое человека	76	66	10	10
Сурфактант-BL	Легкое крупного рогатого скота	62,2	66	9,0 - 9,7	2-2,5

ФЛ – фосфолипиды, ФХ – фосфатидилхолин, ДПФХ – дипальмитоилфосфатидилхолин, САБ – сурфактант-ассоциированные белки

Препарат, в связи с применяемой технологией, не содержит нуклеиновых кислот, что доказано с помощью полимеразной цепной реакции, и поэтому абсолютно безопасен в отношении инфекций, которые могли бы контаминировать готовую лекарственную форму. Кроме того, конечная продукция контролируется на наличие прионов.

Готовая лекарственная форма сурфактанта-BL представляет собой лиофилизат белого с желтоватым оттенком цвета. При добавлении физиологического раствора образуется молочного вида эмульсия. Средний размер частиц эмульсии, определяемый турбометрически составляет 1,5 мкм.

Электронно-микроскопическое исследование кинетики Сурфактанта-BL в ткани легкого дает следующую картину. Начальная эмульсия Сурфактанта-BL с размером частиц от 0,2 до 0,5 мкм (Рис.1) через 15 минут после введения наблюдается в полостях альвеол в виде скопления везикул округлой или овальной формы.

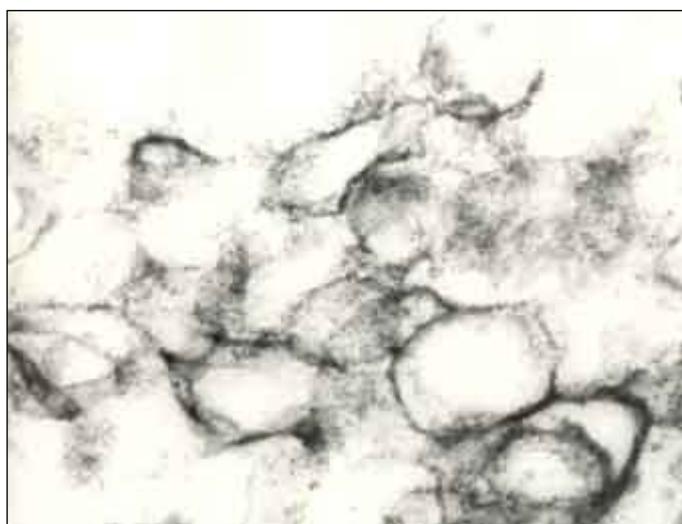


Рисунок 1. Эмульсия Сурфактанта-BL.

Размеры везикул по наименьшему диаметру варьируют от 30 до 260 нм, тогда как их конгломераты достигают 500 нм - 1 мкм и состоят из 5-10 или 35-40 прилегающих друг к другу везикул (Рис.2).



Рисунок 2. Везикулы Сурфактанта-BL в полости альвеолы через 15 минут после эндотрахеального введения.

Через 1 час в полостях альвеол, вблизи эпителиальной выстилки, увеличивается численность единичных, свободно расположенных везикул с размером до 450 нм (Рис.3).



Рисунок 3. Везикулы Сурфактанта-BL вблизи эпителиальной выстилки.

Через 3 и 6 часов после введения препарата крупные скопления везикулярных элементов в полостях альвеол не наблюдаются. Как правило, выявляются единичные или 2-3 контактирующие друг с другом крупные везикулы размером до 1 мкм. Образующая их тонкая осмиофильная мембрана на ряде участков плотно прилегает к плазмолемме эпителиальных клеток либо к элементам легочного сурфактанта (Рис.4).



Рисунок 4. Везикулы Суфактанта-BL прилегающие к плазмолемме эпителиальных клеток

Данные электронно-микроскопических и биохимических исследований позволяют утверждать, что Суфактант-BL является высоконативным препаратом сурфактанта, обладающим тропностью к мембранным структурам поверхности альвеол. Именно такое высокое сродство Суфактанта-BL с природным сурфактантом объясняет многочисленные свойства этого препарата.

Суфактант-BL при интратрахеальном введении:

- восполняет содержание фосфолипидов на альвеолярной поверхности, восстанавливая механику дыхания и устраняя ателектазы,
- улучшает мукоциллиарный клиренс,
- сорбирует на поверхности везикул сурфактанта токсические компоненты и выводит их с мокротой,
- повышает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов и восстанавливает их дифференцировку,
- уменьшает секрецию агрессивных цитокинов лейкоцитами и подавляет активность эозинофилов,
- уменьшает объем поражений от химических (блеЙомицин, продукты горения) и физических (термическое и лучевое повреждение) воздействий, в том числе защищает альвеолоциты второго типа от разрушения внутриклеточного сурфактанта,
- при многократном введении увеличивает синтез собственного сурфактанта,
- способствует репарации различных повреждений легочной паренхимы,
- уменьшает интерстициальный и внутриальвеолярный отек и способствует переносу кислорода через альвеолокапиллярную мембрану.

Препарат Суфактант-BL после прохождения доклинических и клинических испытаний был разрешен для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных (Приказ Минздрава РФ №269 от 14.0.2000) и для лечения РДС взрослых (Протокол №1 Фармакологического Комитета Минздрава РФ от 06.02.2003).

К декабрю 2003 года препарат применили во многих регионах России более чем у 1800 новорожденных с РДС.

Своевременное применение Суфактанта-BL при РДС новорожденных [1] позволяет:

- быстро уходить от повреждающих режимов ИВЛ;
- существенно (на 28-30 часов по сравнению с контролем) уменьшить время достижения нетоксической концентрации кислорода (40%) во вдыхаемой газовой смеси;

- сократить время нахождения новорожденных на ИВЛ на 2-8 суток,
- существенно уменьшить частоту таких осложнений ИВЛ и периода новорожденности, как ВЖК и БЛД, и, наконец,
- в 2 - 3 раза уменьшить летальность от РДС

Препарат также эффективен при постнатальных пневмониях, аспирации мекония, он помогает снимать с ИВЛ детей с БЛД.

Сурфактант-BL является единственным препаратом легочного сурфактанта разрешенным для лечения РДС взрослых.

Клинический опыт применения Сурфактанта-BL у более чем 200 больных с РДС взрослых, показывает, что использование препарата в течение первых суток (лучше часов) после развития тяжелой гипоксемии препарат позволяет:

- переводить больных на режимы «безопасной» ИВЛ, т.е. использовать приемлемые значения пикового давления, умеренные концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси,
- быстро, в течение 1 - 2 суток, переводить больных на $FiO_2 < 0,4$.

При проведении исчерпывающей базовой терапии и грамотной ИВЛ препарат позволяет:

- существенно до 6-10 суток уменьшить время нахождения на ИВЛ,
- снизить летальность от дыхательной недостаточности с 60 - 80% до 15 - 20%. [2, 3]

Препарат чрезвычайно эффективен при прямом поражении легких (аспирация желудочного содержимого, контузии, ожоги дыхательных путей). В частности из 7 больных с аспирацией желудочного содержимого и 5 больных с термохимическими ожогами дыхательных путей, сочетающиеся с ожогами поверхности тела более 30-50% не умер ни один больной. И в том и другом случае Сурфактант-BL начинали применять рано, в течение нескольких часов после повреждения.

Клинические исследования по раннему применению Сурфактанта-BL были удостоены первой премии 12 Европейского респираторного конгресса (Стокгольм, 2002).

В процессе проведения пилотных клинических испытаний Сурфактанта-BL в комплексном лечении туберкулеза легких, вызванного микобактерией с множественной лекарственной устойчивостью в Центральном НИИ туберкулеза РАМН получили лечение 60 больных. Все больные были бактериовыделителям (БК+), безуспешно лечеными в течение от 3 до 10 месяцев (без положительной рентгенологической динамики) по поводу впервые выявленного (или рецидива) деструктивного туберкулеза легких с распространенностью процесса на 1-2 доли с засевами в другие отделы легких, с наличием каверны (каверн) до 2 см в диаметре или полостей деструкции. Контрольная группа состояла из 36 больных

В процессе комплексного лечения применили длительный курс лечения Сурфактантом-BL. Препарат вводили ежедневно в виде ингаляций по 25 мг в течение двух недель (5 раз в неделю) и далее 6 недель три раза в неделю. Всего на курс 600 - 700 мг. Препарат вводили на фоне стандартного лечения 4 - 5 химиопрепаратами и продолжали их прием после окончания курса Сурфактанта-BL. Уже через 2-5 ингаляций увеличивалось количество и улучшалось выведение мокроты. Все больные отмечали, что мокрота отходит легко, без усилий, прекратились приступы кашля. В последствии количество мокроты уменьшалось.

Общий результат лечения этих больных чрезвычайно впечатляющий:

- абациллирование (исчезновение бактерий в мокроте) у 85,7% больных при 64% в контроле,
- рассасывание инфильтратов у 94,3% больных при 66,7% в контроле
- закрытие полостей распада у 82,9% больных в течение 8 недель при 47,2% в контроле в течение 16 недель.

Следует отметить, что обычно лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью проводится длительно (более 2-3 лет), стоит очень дорого и дает эффект в 50-60% случаев.

Эти исследования начаты впервые в мировой практике и с большим интересом были обсуждены на 13 ежегодном Европейском Респираторном Конгрессе в Вене в сентябре 2003 года.

Сурфактант-BL был также успешно использован у 60 детей от 1 года до 14 лет для лечения стойких, персистирующих более 14 дней, ателектазов, возникающих на фоне острых бронхопневмоний.

Такие ателектазы чаще возникают на фоне вирусных интерстициальных пневмоний. Принятая сегодня стандартная терапия с помощью санационных фибробронхоскопий нередко требует проведения 5 – 8 процедур. У детей до 10 лет их проведение требует применения общего наркоза. Селективное введение эмульсии препарата Сурфактант-BL в дозе 150 мг в заинтересованный бронх с помощью фибробронхоскопии позволяет повысить разрешаемость стойких ателектазов, существовавших вплоть до 45 дней, с 57% в контроле до 92% у больных, получавших препарат.

Сотрудники компании «Биосурф» совместно с коллективом отдела медицинской биотехнологии ЦНИРРИ МЗ РФ, руководители и сотрудники ведущих клиник и институтов Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Челябинска, Иванова, Ростова-на-Дону и многих других городов продолжают исследования в области расширения показаний к применению российского препарата Сурфактант-BL.

Наиболее перспективными нам представляются туберкулез легких, бронхиальная астма и хронические обструктивные болезни легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Русанов С.Ю., Черданцева Г.А. Применение отечественного препарата Сурфактант-BL в комплексной терапии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002, №3, С.52.
2. Шевченко Ю.Л. и соавт. Длительное ингаляционное введение сурфактанта-BL для купирования респираторного дистресс-синдрома взрослых, развившегося после реконструктивного вмешательства на брюшной аорте. Вестник хирургии, 1999, Т.158, №3, С.72-75;
3. Баутин А.Е. и соавт. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России, 2002, №2, С.18-2.

КОНТАКТЫ

Сайт компании: www.biosurf.ru

Электронная почта: info@biosurf.ru