

Препараты сурфактантов: время погвещения итогов

Респираторный дистресс-синдром (РДС) является одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных и новорожденных высокого риска. В 1959 г. Avery и Mead первыми доказали недостаточность сурфактанта у детей, умерших от РДС. Они отметили, что сила поверхностного натяжения в легких детей, умерших от болезни гиалиновых мембран, была гораздо выше, чем у детей, умерших от других причин, и установили обратную зависимость между этой силой и гестационным возрастом ребенка. РДС возникает приблизительно у 50% недоношенных младенцев, родившихся на сроке гестации до 30 недель (J.A. Lemons, C.R. Bauer, W. Oh et al., 2001). В США частота преждевременных родов составляет 12-13%, в Европе и других экономически развитых странах, по данным разных источников, – 5-9% (M.M. Slattery, J.J. Morrison, 2002). В 2002 г. недоношенность являлась основной причиной в 34,3% случаев младенческой смертности (W.M. Callaghan, M.F. MacDorman, S.A. Rasmussen et al., 2006). Однако существует группа новорожденных, родившихся в более поздние сроки беременности, но с высоким риском развития РДС. Это дети, родившиеся у матери с сахарным диабетом и другими эндокринопатиями при многоплодной беременности, при серологической несовместимости матери и плода, при кровотечениях в связи с отслойкой и предлежанием плаценты. Большую группу составляют новорожденные с морфофункциональной незрелостью, возникшей под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды или в результате плацентарной недостаточности, врожденной и наследственной патологии плода, а также дети, родившиеся в асфиксии.

Основной патогенез РДС является первичная нехватка сурфактанта в сочетании с повышенным уровнем деградации фосфолипидов вследствие сопутствующих факторов (гипоксия, гиперкапния, инфекции). Это приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в легких с развитием дыхательной недостаточности.

Сурфактантная терапия – стандартный метод лечения у недоношенных новорожденных с РДС. Она ассоциируется с уменьшением частоты пневмоторакса и снижением неонатальной и младенческой смертности. Согласно данным исследований, проведенных в США, применение сурфактанта при ранних признаках РДС снижает частоту мультисистемных поражений и летальность на 40-60%. Также уменьшается вероятность развития пневмоторакса, интерстициальной эмфиземы, бронхолегочной дисплазии (БЛД), открытого артериального протока. В настоящее время изучаются возможности доставки сурфактанта в легкие у глубоко недоношенных детей неинвазивно через ларингеальную маску или в виде аэрозоля.

Основные вопросы сурфактантзаместительной терапии достаточно хорошо изучены. В частности, установлена дозировка сурфактанта, преимущество природных сурфактантов перед синтетическими, предпочтение профилактического введения сурфактанта по сравнению с ситуацией манифестирующего РДС и другие (D. Sweet, G. Bevilacqua, V. Carnielli et al., 2007). Однако продолжают дискуссии, направленные на поиск лучшего сурфактанта. В этом обзоре приведены данные доказательной медицины, которые помогут врачам самостоятельно разобраться в современном состоянии этой проблемы.

Состав сурфактанта различных млекопитающих очень похож: это многокомпонентный, многофункциональный секрет, продуцируемый альвеолярными

эпителиоцитами II типа, который на 90% состоит из жиров и на 10% – из протеинов (рис.).

На сегодня выделены четыре сурфактантных протеина (СП). СП-В и СП-С в синергизме с фосфолипидами снижают поверхностное натяжение в альвеолах. Наиболее важный из фосфолипидов с точки зрения физиологической роли – дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), который обладает способностью снижать поверхностное натяжение на границе фаз воздух-жидкость и стабилизировать альвеолы во время выдоха. ДПФХ хорошо удерживает поверхностное натяжение благодаря довольно большой жесткости своей молекулярной структуры. Но из-за этой же большой жесткости ДПФХ медленно реагирует на движение соприкасаемых поверхностей, которые он выстилает, и поэтому с началом движения этих поверхностей (что происходит в легких ребенка с началом дыхания после рождения) поверхностное натяжение между ними быстро увеличивается. СП-В снижает жесткость структуры ДПФХ, делает ее более мобильной, после чего молекулы ДПФХ смещаются синхронно с соприкасаемыми поверхностями, обеспечивая низкий уровень поверхностного натяжения между ними. СП-С также модулирует активность ДПФХ, но в несколько меньшей степени, чем это делает СП-В. Значимость обоих апопротеинов для снижения поверхностного натяжения доказана в исследованиях (T.E. Weaver, J.J. Conkright, 2001; F.J. Walther, J.M. Hernandez-Juviel, P.E. Mercado et al., 2002; P.L. Ballard, J.D. Merrill, R.I. Godinez et al., 2003). Содержание ДПФХ, СП-В и СП-С представлено в таблице. Как видно из нее, при использовании натуральных сурфактантов, особенно порактанта альфа, ребенок получает наибольшее количество ДПФХ, СП-В и СП-С. Показано, что концентрация апопротеинов влияет на устойчивость

сурфактанта к ингибирующему действию медиаторов воспаления и даже тормозит синтез цитокинов альвеолярными макрофагами (W. Seeger, C. Grube, A. Gunther et al., 1993; J. Kerecman, S.B. Mustafa, M.M. Vasquez et al., 2008). Установлено также, что отсутствие СП-В приводит к тяжелой патологии легких даже у доношенных детей, а увеличение концентрации СП-В в сурфактанте приводит к улучшению комплаенса легких.

Роль других кислых фосфолипидов, таких как сфингомиелина, фосфатидилинозитола или фосфатидилэтанолamina, до конца не изучена. Фосфатидилглицерин (ФГ) – еще один из важных фосфолипидов, который, как правило, вырабатывается в конце беременности и способствует снижению поверхностного натяжения в альвеолах.

Таблица. Содержание основных действующих веществ в основных препаратах сурфактанта

Название препарата	Концентрация фосфолипидов (мг/мл)	Доля ДПФХ в фосфолипидах (%)	Содержание СП-В в 1 дозе препарата (мкг)	Содержание СП-С в 1 дозе препарата (мкг)
Натуральные сурфактанты				
Берактант	25	50	28	812
Кальфактант	35	74	780	1170
Порактант альфа	80	70	750	1750
Синтетические сурфактанты				
Колфосцерил	13,5	около 100	–	–

Эффективность и безопасность натуральных модифицированных сурфактантов, получаемых из сырья животного происхождения и содержащих СП-В и СП-С, также, как и синтетических сурфактантов, которые содержат функциональный эквивалент СП-В и СП-С, были тщательно изучены у недоношенных детей, подверженных риску РДС.

Экзогенные сурфактанты можно применять как для лечения РДС по жизненным показаниям, так и с профилактической целью.

Профилактическое применение показано недоношенным новорожденным с массой тела при рождении менее 1350 г с высоким риском развития РДС, новорожденным с массой тела более 1350 г с подтвержденной объективными методами незрелостью легких.

Применение с лечебной целью показано новорожденным с клинически и рентгенологически подтвержденным диагнозом РДС, находящимся на аппаратной ИВЛ через эндотрахеальную трубку.

С профилактической целью препараты сурфактанта следует вводить в первые 2 часа жизни, с лечебной целью – в возрасте 2-24 часов. Важным условием их применения является то, что и в первом, и во втором случае ребенок должен быть интубирован и ему должна проводиться аппаратная ИВЛ.

Синтетические сурфактанты

Некоторые синтетические сурфактанты (не содержащие СП-В и СП-С) применялись в исследованиях для лечения недоношенных новорожденных с РДС. Были опубликованы результаты четырнадцати сравнительных испытаний с использованием различных синтетических и натуральных модифицированных сурфактантов (R. Ramanathan, 2009). На сегодня показано, что лечение натуральными сурфактантами в острую фазу РДС характеризуется лучшей эффективностью и снижением смертности по сравнению с синтетическими препаратами сурфактанта. Однако частота БЛД при применении натуральных и синтетических сурфактантов не отличалась. Только в одном исследовании, посвященном сравнению двух синтетических препаратов, а именно колфосцерила пальмитата и лусинактанта, БЛД возникала достоверно реже (40,2% vs 45%, p=0,045) при применении лусинактанта (F.R. Moysa, J. Gadzinowski, E. Bancalari et al., 2005). Однако при сравнении лусинактанта с натуральными сурфактантами берактантом и порактантом альфа (Курсурф компании «Никомед») достоверные различия в возникновении БЛД не выявлены (F.R. Moysa, J. Gadzinowski, E. Bancalari et al., 2005; S.K. Sinha, T. Lacaze-Masmonteil et al., 2005). Оба этих исследования не были идеальными с точки зрения методологии проведения и не были специально разработаны для установления преимуществ синтетических или натуральных

сурфактантов (J. Kattwinkel, 2005). В первом исследовании (F.R. Moysa, J. Gadzinowski, E. Bancalari et al., 2005) недоношенные младенцы были рандомизированы в три группы для приема лусинактанта, колфосцерила пальмитата или берактанта. У детей, получавших лусинактант с профилактической целью, реже возникали РДС и БЛД по сравнению с теми, кому назначали колфосцерил пальмитат, но не реже, чем в группе профилактики берактантом. Во втором исследовании (S.K. Sinha, T. Lacaze-Masmonteil et al., 2005) сравнивали лусинактант с порактантом альфа. Не было обнаружено различий в частоте возникновения РДС, смерти или БЛД при применении этих двух препаратов. Как уже отмечалось, к обоим исследованиям есть ряд замечаний. Мощностю первого исследования была недостаточной, чтобы сравнить эффективность препаратов с берактантом. Вторая работа строилась по принципу доказательства того, что один препарат не уступает другому. Она была остановлена из-за медленного набора пациентов, после отбора только 252 из первоначально запланированных 496 детей. Мощностю этого исследования оказалась недостаточной даже для того, чтобы установить эквивалентность между лусинактантом и порактантом альфа. Кроме того,

Продолжение на стр. 10.

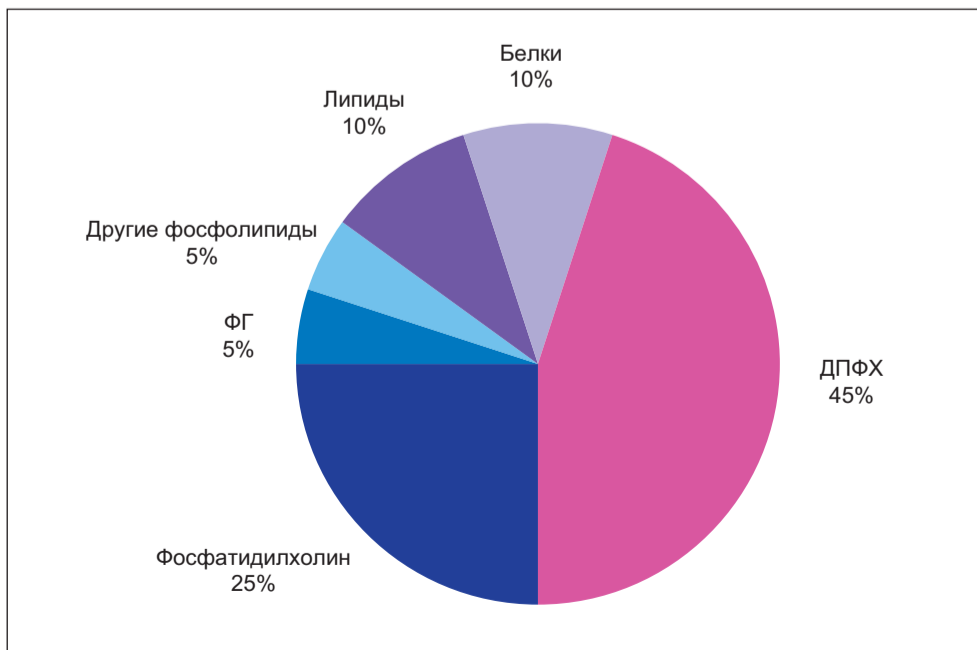


Рис. Химический состав сурфактанта

Препараты сурфактантов: время подведения итогов

Продолжение. Начало на стр. 9.

данные о смертности, используемые для расчета размера выборки, были взяты из результатов исследования, опубликованного в 1988 г., и эта конечная точка была выбрана с учетом необходимости получения у регуляторных органов разрешения на маркетинг лусинактанта, а не с целью по-настоящему сравнить синтетические и натуральные сурфактанты (S.K. Sinha, T. Lacaze-Masmonteil et al., 2005). Доза порактанта альфа, которая применялась в этом исследовании с целью профилактики, не соответствовала утвержденной в инструкции для медицинского использования. Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) и Комитет по вопросам здоровья плода и новорожденного (Committee of the Fetus and Newborn, COFN) недавно опубликовали отчет о клиническом применении синтетических и натуральных сурфактантов. Члены COFN в своем отчете указали: «До переноса результатов исследований лусинактанта в практику необходимо проведение их более углубленного анализа, поскольку существует ряд проблем, в частности досрочное прекращение исследования и ограниченная статистическая мощность. Кроме того, требуется проведение дополнительных исследований метаболической судьбы лусинактанта и составляющих его химических веществ, а также потенциального риска, обусловленного необходимостью превращения с помощью специального разогревающего устройства геля лусинактанта в жидкость непосредственно перед инстилляцией» (W.A. Engle, 2008).

Натуральные модифицированные сурфактанты

Натуральные модифицированные сурфактанты, получаемые из сырья животного происхождения, доступны для лечения недоношенных новорожденных с РДС на протяжении более двух десятилетий. Присутствующие на рынке препараты натуральных сурфактантов различаются по составу, количеству фосфолипидов, сурфактант-ассоциированных белков, плазмалогенов, вязкости и применяемой дозе.

Еще в конце XX века звучали опасения, что использование натуральных сурфактантов из сырья животного происхождения чревато рядом потенциальных опасностей, таких как:

- антигенность натуральных сурфактантов. Некоторые ученые выдвигали гипотезу, что образовавшиеся в ответ на введение чужеродного протеина антитела могут не только ингибировать сурфактант, но и вызывать перекрестные реакции с эндогенным сурфактантом, усугубляя дыхательную недостаточность;
- риск инфекций;
- в натуральном сурфактанте содержится фактор активации тромбоцитов, что может привести к нарушению системы гемостаза.

Однако эти сомнения за десятилетия применения данных препаратов не получили подтверждения ни в клинических исследованиях, ни на практике.

Из трех широко изученных натуральных сурфактантов (берактант, кальфактант и порактант альфа) только порактант альфа (Куросурф) содержит самое большое количество фосфолипидов в наименьшем объеме применяемой дозы, а также самое большое количество плазмалогенов. Все сурфактанты в различной

степени обладают антибактериальными свойствами в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов. Было установлено, что фосфолипиды легочного сурфактанта регулируют функции моноцитов. Общий фосфатидилхолин и ДПФХ дозозависимо тормозят высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), из клеточных линий моноцитов, подвергшихся воздействию липополисахарида (A. Tonks, J. Parton, A.J. Tonks et al., 2005). В экспериментальных исследованиях показано, что обогащение берактанта (содержащего наименьшее количество СП-В среди трех препаратов сурфактанта) белком СП-В улучшает адсорбцию, показатели давление-объем, способность снижать динамическое поверхностное натяжение (R.H. Notter, Z. Wang, E.A. Egan, V.A. Holm, 2001). Добавление к берактанту синтетических СП-В и СП-С также приводит к улучшению оксигенации у мышей с сурфактантной недостаточностью (F.J. Walther, J. Hernandez-Juviel, R. Bruni, A.J. Waring, 1997). Наконец, плазмалогены – антиоксидантные фосфолипиды – могут обеспечить защиту от окислительного стресса, особенно у недоношенных детей со сниженной активностью антиоксидантной системы. Более высокое содержание плазмалогена в аспирате из трахеи у недоношенных новорожденных при рождении связано со сниженным риском развития БЛД (M. Rudiger, A. von Baehr, R. Haupt et al., 2000). Плазмалогены в синергии с СП-В способствуют абсорбции ДПФХ и снижению поверхностного натяжения. Этими фактами можно объяснить различия, наблюдаемые в сравнительных испытаниях с использованием разных натуральных сурфактантов.

Было проведено десять исследований, в которых сравнивали три натуральных сурфактанта (R. Ramanathan, 2009): 8 из них были рандомизированными контролируемые, а 2 – ретроспективными. В 4 испытаниях сравнивали берактант с кальфактантом, еще в 4 – берактант с порактантом альфа.

В одном из исследований проводили сравнение эффективности берактанта и кальфактанта в профилактике РДС (B.T. Bloom, J. Kattwinkel, R.T. Hall et al., 1997), различия в частоте БЛД и смертности установлены не были. Однако смертность младенцев массой тела <600 г оказалась значительно выше в группе кальфактанта (63% vs 26%). Во втором исследовании, посвященном сравнению этих же сурфактантов в терапии РДС, опять не обнаружили различий в частоте БЛД или смерти, но при применении кальфактанта удавалось быстрее снизить среднюю фракцию кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO₂) и среднее давление в дыхательных путях в течение первых 72 ч. Результаты двух крупных, но незавершенных исследований с участием 2110 недоношенных младенцев были опубликованы в 2005 году (B.T. Bloom, R.H. Clark). Оба эти испытания были прекращены через 32 месяца из-за медленного отбора пациентов. Неадекватный размер выборки из-за преждевременного завершения не позволил авторам подтвердить или опровергнуть изучаемую гипотезу. Тем не менее в исследовании профилактической эффективности сурфактантов с участием 749 пациентов доля детей с развившейся БЛД составила 34% в группе берактанта и 33% – кальфактанта. Также и в испытании

терапевтической эффективности доля младенцев с БЛД была 31% в обеих группах сравнения. Speer et al. (1995) провели сравнение эффективности берактанта и порактанта альфа в лечении РДС. Терапия порактантом альфа привела к достоверному уменьшению периода кислородотерапии, повышению пикового инспираторного давления и среднего давления в дыхательных путях в течение первых 24 ч после начала лечения. Другие различия между группами в этом исследовании не были зарегистрированы, хотя в группе терапии берактантом отмечали повышение смертности, частоты пневмоторакса и тяжелого внутрижелудочкового кровоизлияния в 3–4 раза. Однако данные различия не были статистически значимыми, вероятно, из-за небольшого размера выборки. В сравнительном исследовании берактанта и порактанта альфа, проведенном Baroutis et al. (2003), применяли также третий натуральный сурфактант, а именно фосфолипидную фракцию, выделенную из легочной ткани быка SF-RI-1 (альвеофакт), в такой же дозе, как и два других препарата – 100 мг/кг. У младенцев, которых лечили порактантом альфа, снижалась длительность кислородотерапии и вентиляции легких, в том числе она была меньше по сравнению с теми, кто получил берактант. Ramanathan et al. (2004) провели многоцентровое рандомизированное сравнение эффективности в лечении РДС берактанта в стартовой дозе 100 мг/кг и порактанта альфа (100 или 200 мг/кг). При необходимости дополнительного введения сурфактанта оба препарата применяли в дозе 100 мг/кг. Лечение порактантом альфа в стартовой дозе 200 мг/кг приводило к более быстрому прекращению кислородотерапии и достоверному снижению количества дополнительных доз препарата по сравнению с берактантом.

Смертность младенцев, рожденных в возрасте гестации ≤ 32 недели, на 36-й неделе расчетного гестационного возраста в группе терапии порактантом альфа в дозе 200 мг/кг составила 3% по сравнению с 11% в группе лечения берактантом ($p < 0,034$). По результатам метаанализа (H.L. Halliday, 2005) исследований Speer et al. и Ramanathan et al., при применении порактанта альфа смертность была достоверно ниже (относительный риск (ОР) 0,35; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,13–0,92). Malloy et al. (2005) сравнили эффективность порактанта альфа и берактанта в снижении потребности в кислородотерапии. Авторы продемонстрировали снижение длительности кислородотерапии у детей, получивших порактант альфа, вплоть до 48 ч после применения первой дозы по сравнению с группой терапии берактантом. Как и в исследовании Ramanathan et al. (2004), детям из группы лечения порактантом альфа потребовалось достоверно меньше доз препарата (C.A. Malloy, P. Nicoski, J.K. Muraskas, 2005). Более высокая доза препарата, применявшаяся в этих исследованиях, возможно, обусловила снижение количества повторного введения порактанта альфа.

Количество опубликованных сравнительных фармако-экономических исследований различных сурфактантов невелико. Gerdes et al. (2006) по результатам открытого сравнения кальфактанта и порактанта альфа установили фармакоэкономические преимущества терапии порактантом альфа. По данным сравнительного анализа Marsh et al. (2004) выявили снижение затрат на лечение при применении порактанта альфа в сравнении с берактантом. Результаты рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнению трех натуральных сурфактантов, которые были опубликованы в период между 1995 и 2005 гг. показали, что лечение порактантом альфа

приводит к более быстрому прекращению кислородотерапии, снижению частоты дополнительного применения препарата, повышению выживаемости и уменьшению затрат на терапию по сравнению с берактантом или кальфактантом (R. Ramanathan, 2008). Также было проведено два крупных ретроспективных исследования с участием более 30 тыс. детей. По данным исследования Clark et al. (2001), при применении берактанта и кальфактанта не было установлено различий в смертности детей в зависимости от массы тела при рождении в отличие от результатов рандомизированного контролируемого исследования, опубликованного Bloom et al. (1997), которые показали более высокую смертность у младенцев массой <600 г, леченых кальфактантом. Не так давно Ramanathan et al. (2007) сообщили результаты исследования с участием 24 883 детей, которых лечили берактантом, кальфактантом и порактантом альфа. На сегодняшний день это самое крупное исследование, в котором недоношенных детей лечили одним из трех наиболее широко применяемых в мире сурфактантов. Скорректированная общая смертность оказалась достоверно ниже в группе терапии порактантом альфа по сравнению с берактантом или кальфактантом. Продемонстрированное различие в частоте смерти сохранялось и у недоношенных новорожденных – ≤ 34 нед гестации. Разница в смертности не зависела от типа больницы или года исследования. Sekar et al. (2007) опубликовали результаты фармакоэкономического анализа, которые показали, что лечение порактантом альфа приводило к достоверному снижению затрат на лечение по сравнению с берактантом или кальфактантом.

Подводя итоги, необходимо отметить, что исследования, в которых сравнивается профилактическое (всем детям с гестационным возрастом менее 28–30 недель гестации) и лечебное введение сурфактанта, показывают снижение частоты последующего развития РДС при применении натуральных сурфактантов. Кроме этого, значительно уменьшается частота развития синдромов утечки воздуха и снижается риск неонатальной смертности. Эффективность использования сурфактантов тем выше, чем раньше после рождения они введены. Однако и при относительно позднем применении (после 24 ч жизни, необходимость в этом нередко возникает при существующей системе организации неонатальной помощи) их эффект сохраняется. В частности значительно снижается частота развития синдромов утечки воздуха и несколько уменьшается длительность ИВЛ и продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии.

Таким образом, лечение недоношенных младенцев или новорожденных с высоким риском РДС натуральными сурфактантами приводит к улучшению клинических исходов. Необходимо отметить, что в экономически развитых странах сегодня не разрешено применение синтетических сурфактантов у недоношенных новорожденных. По результатам проспективных и ретроспективных исследований натуральных сурфактантов, доступных во всем мире, лечение порактантом альфа продемонстрировало лучшие исходы по сравнению с берактантом или кальфактантом. Порактант альфа – единственный препарат, который приводил к снижению смертности в сравнении с натуральными и синтетическими сурфактантами. По результатам клинических испытаний, порактант альфа – потенциально лучший выбор из натуральных модифицированных сурфактантов.

Подготовил Олег Мазуренко

