

Е.В.Шилова, Л.В.Корольченко, Л.Н.Сернов, С.Я.Скачилова, А.Г.Чучалин

Перспективные направления исследований по созданию противоастматических лекарственных средств

ОАО "Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ", НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ

E.V.Shilova, L.V.Korolchenko, L.N.Sernov, S.Ya.Skachilova, A.G.Chuchalin

Future research directions for development of antiasthmatic drugs

В течение последних 10 лет в области создания антиастматических лекарственных препаратов на базе экспериментальной и молекулярной биологии и фармакологии сформировались принципиально новые направления поиска веществ природного и синтетического происхождения, селективно действующих на ключевые молекулы аллергического воспаления.

В связи с этим можно сформулировать перспективные исследования по созданию новых лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы (БА):

- синтез новых структур, обеспечивающих высокую эффективность, малую токсичность и безопасность;
- пролонгирование действия;
- совершенствование эффективности доставки ингаляционных препаратов на носителях: растворимые формы, липосомы, наночастицы и др.; новые эффективные ингаляционные устройства для доставки лекарственных средств;
- поиск оптимальных комбинированных сочетаний известных препаратов.

Среди применяемых в настоящее время основных групп противоастматических препаратов наибольший интерес для фармакотерапии БА представляют противовоспалительные, антиаллергические препараты и препараты с комбинированным механизмом действия [1–3]. Следует отметить, что бронходилататоры по-прежнему находят широкое применение для купирования приступа БА [4–6].

Среди препаратов с бронходилатирующей активностью в большей степени проводятся исследования по созданию новых лекарственных форм, а при поиске противовоспалительных средств в значительной степени — создание новых структур.

Вполне закономерной является разработка крупнейшими фармацевтическими фирмами лекарственных препаратов, блокирующих синтез цитокинов (интерлейкины: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), либо являющихся антагонистами этих цитокинов, которые относят к биологическим мишеням астмы [7, 8].

В обзоре обсуждаются только те соединения, которые находятся на стадии клинических исследований.

Фармацевтической фирмой "Glaxo SmithKline" разработан препарат SB 240.563 для лечения тяжелой БА — селективный ингибитор интерлейкинов IL-4, IL-5. 1-я фаза клинических испытаний свидетельствует о его перспективности [9].

Фирмой "Welfide Corporation" разработан синтетический антагонист рецепторов интерлейкинов — препарат Израпафонт. Этот препарат проявляет двойное антагонистическое действие в отношении IL-5 и фактора активации тромбоцитов.

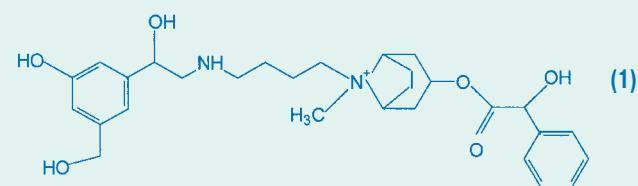
В условиях клинических испытаний в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 13 пациентов с БА средней степени тяжести перорально вводимый Израпафонт в дозе 20 мг в день 2 раза предотвращал, в отличие от плацебо, на 20 % падение FEV₁ (по данным метахोलинового теста).

Препарат Суплатаст (фирма "Taiho") обладает комбинированным механизмом действия: ингибирование синтеза IL-5 и высвобождение гистамина. Кроме противоастматической активности обладает и противовоспалительным действием.

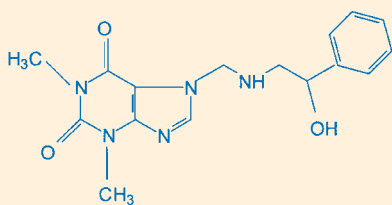
Фирмой "Structural Bionformatics" представлены антагонисты IL-5, предназначенные также для лечения астмы.

В ВНЦ БАН проводится исследование по поиску лекарственных препаратов для лечения БА, проведен компьютерный прогноз новых структур с комбинированным механизмом действия [10].

Агонист β_2 -адренорецепторов с антихолинергическим действием

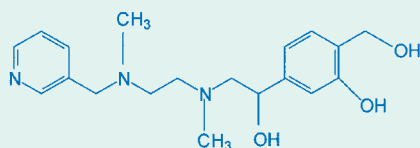


Агонист β_2 -адренорецепторов и метилксантин



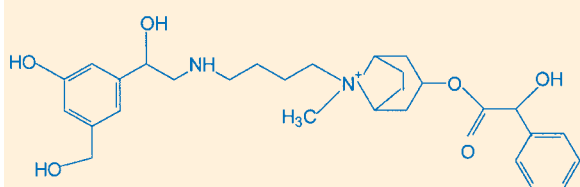
(2)

Агонист β_2 -адренорецепторов и PAF-антагонист



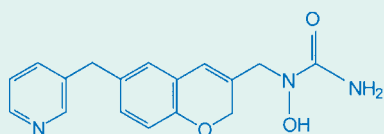
(3)

Агонист β_2 -адренорецепторов с антиаллергическим действием



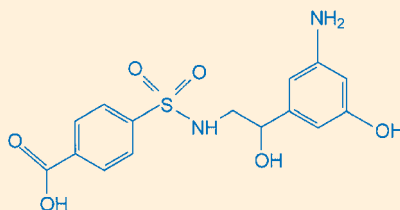
(4)

Ингибитор липоксигеназы и антагонист тромбоксана



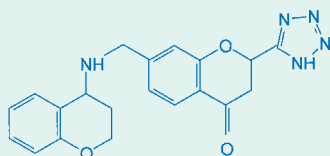
(5)

Агонист β_2 -адренорецепторов и антагонист тромбоксана



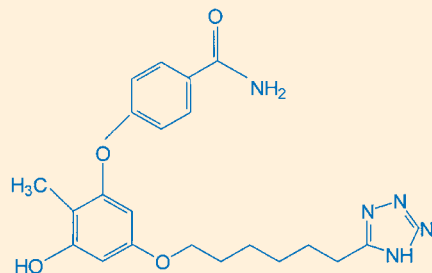
(6)

Агонист K^+ -каналов и антагонист лейкотриенов



(7)

Ингибитор ФДЭ и антагонист лейкотриенов



(8)

Соединения 4 и 5, по данным зарубежных авторов, обладают противоастматической активностью с комбинированным механизмом действия в соответствии с нашими прогнозами [11].

В последние годы для лечения БА все чаще стали применять комбинированные препараты. В табл. 1 представлены такие известные препараты, как Серетид, Симбикорт, а также зарегистрированный в 2003 г. отечественный препарат Биастен, содержащий сальбутамол гемисукцинат и будесонид. Препарат является совместной разработкой ВНИИ БАВ и НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, выпускается отечественной компанией "Пульмомед". Кроме того, появились сообщения о клинических испытаниях новых комбинированных препаратов, эффективных в педиатрии. Это препарат, содержащий будесонид и монтелукаст, а также препарат, содержащий сальметерол, монтелукаст и флутиказон.

В медицинской практике применяются и проходят клинические испытания целый ряд комбинированных препаратов для лечения БА на основе различных классов (табл. 2). Интересным является применение таких комбинированных форм, как препараты класса β_2 -агонистов (сальбутамол и антигистаминных), а также кетотифена и магния сульфата. В нашей стране проводились исследования по применению магния сульфата — в Санкт-Петербургском медицинском университете [15].

Для доставки противоастматических препаратов применяют самые разнообразные лекарственные формы [17].

- Ингаляционные лекарственные формы:
 - аэрозоли (новое поколение пропеллентов, фреонов);
 - сухие порошки;
 - растворы для небулайзерной терапии.
- Пероральные лекарственные формы:
 - таблетки короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол)
 - таблетки пролонгированного действия (сальтос, вольмакс).
- Инъекционные лекарственные формы (сальбутамол, партусистен, гексопреналин, сальгим и др.).

Наибольший интерес для купирования острых приступов представляют ингаляционные лекарственные формы, которые представлены в виде аэрозолей, сухих порошков, суспензий и растворов для небулайзерной терапии. Многочисленными исследованиями установлено, что наиболее эффективна доставка лекарственного препарата к органу-мишени в растворенном состоянии, и, как известно, аэрозоли действуют более эффективно, чем сухие порошки. В этом плане перевод аэрозольных лекарственных форм от традиционных пропеллентов, содержащих хлор-, фторуглероды к пропеллентам без хлора (новое поколение пропеллентов), обеспечивает более эффективную доставку лекарственных веществ. И связано это в значительной степени с различными физико-химическими свойствами пропеллентов (растворяющая

Таблица 1
Комбинированные препараты для лечения БА, содержащие глюкокортикостероиды (ГКС)

Препарат	Дозы, мкг		Этап применения в медицинской практике
	β_2 -агонист и др.	ГКС	
Серетид			
сальметерол	50,0	500	Зарегистрирован в РФ в 2000 г.
флутиказон		250	
		100	
Симбикорт			
формотерол	9,0		Зарегистрирован в РФ в 2001 г.
будесонид		200	
Биастен			
сальбутамол гемисукцинат	100		Зарегистрирован в РФ в 2003 г.
будесонид		200	
Будесонид		200	Клинические испытания (эффективен у детей) [12, 13]
Монтелукаст	50		
Сальметерол	50		Клинические испытания [14]
Монтелукаст	10		
Флутиказон		250	

способность, вязкость). Так, фторсодержащие углеводороды являются более гидрофобными и олеофобными, обладают более низкой растворяющей способностью, чем хлорфторсодержащие углеводороды, в связи с этим в новые аэрозоли добавляют гликоли (этанол, пропиленгликоль и др.), что обеспечивает лучшую растворимость лекарственных веществ (особенно ГКС) и соответственно их более высокую эффективность.

Значительный интерес для эффективной доставки лекарственных препаратов представляют липосомы, которые по своим свойствам близки к биологическим клеточным мембранам. Так, английский ученый *G. Gregoriadis* (Центр изучения доставки лекарств Лондонского университета) считает, что проблемы, связанные с непосредственным использованием лекарств в фармакологии и медицине, могут быть разрешены путем использования липосом. В последние годы проявляется большое внимание к липосомным лекарственным формам [18–20].

Доставка лекарственных препаратов в виде липосомальных форм имеет определенные преимущества:

- увеличение концентрации в органе-мишени;
- повышение эффективности;
- снижение токсичности и побочных эффектов;
- пролонгирование действия;
- защита от биотрансформации;
- модуляция иммунной системы организма путем образования специфических противоллипидных иммуноглобулинов;
- восстановление и стабилизация состава и структуры биологических мембран.

Как за рубежом, так и в нашей стране проводятся исследования по изучению липосомального введения β_2 -агонистов:

- сальбутамол: изучено липосомальное введение в ткани дыхательных путей, животных, установлено, что инкапсулированный в липосомы сальбу-

тамол обладает противовоспалительными свойствами, практически исключаются побочные эффекты, по сравнению с аэрозольной формой сальбутамол [21];

- фенотерол: изучена в эксперименте липосомальная форма фенотерола при использовании фосфолипидов и холестерина (6 : 1,5, размер липосом около 250 нм) при ингаляционном введении с помощью ультразвукового ингалятора непосредственно в дыхательные пути, установлено: бронхолитическое действие достигается при снижении дозы фенотерола в 2–3 раза, эффект быстрый и более продолжительный, чем при ингаляции аэрозольной формы фенотерола [22];

Таблица 2
Комбинированные препараты для лечения БА, на основе различных классов препаратов

Препарат	Этап применения в медицинской практике
Фенотерол	Зарегистрирован в РФ
Кромогликат натрия (Дитэк)	
Сальбутамол	Зарегистрирован в РФ
Кромогликат натрия (Интал плюс)	
Фенотерол	Зарегистрирован в РФ
Ипратропиума бромид (Беродуал)	
Кромогликат натрия	Клинические испытания [16]
Монтелукаст (детская форма)	
Монтелукаст	Клинические испытания
Сальбутамол	
Сальбутамол	Экспериментальные исследования
Терфенадин	
Сальбутамол (сальметерол)	Клинические испытания
Кетотифен	
Сальбутамол	Клинические испытания
Магния сульфат	

- фенотерол: в эксперименте установлено, что инкапсулированный в липосомы фенотерол, в отличие от обычного, обладает противовоспалительными свойствами [23]. В исследованиях *in vitro* на органной культуре медиастинальной плевры крыс, сенсibilизированной яичным альбумином, и *in vivo* на крысах и кроликах с экспериментальной моделью БА изучали эффективность β_2 -адреномиметика гидробромида фенотерола, свободного и инкапсулированного в липосомы различного вида: из яичного фосфатидилохолина; суммарных фосфолипидов легких свиньи; суммарных фосфолипидов легких человека. Установлено, что свободный фенотерол уменьшал количество тучных клеток, но не обладал противовоспалительным действием. При введении липосомальной формы препарата противовоспалительное и мембраностабилизирующее действие фенотерола усиливалось и было более выраженным у липосом, полученных из суммарных фракций фосфолипидов легких человека и свиньи. Авторы предполагают, что последнее может быть связано с родством состава липосом и цитоплазматической мембраны клеток-мишеней.

Проводится исследование по применению липосомальных лекарственных форм и других препаратов. Сравнительная оценка эффективности лечения больных легкой степенью тяжести БА липосомальным и водным раствором интала при ингаляционном способе введения показала, что курсовая доза липосомальной формы интала была в 3–4 раза меньше, чем при использовании водного раствора интала. По-видимому, полученные результаты обусловлены более высокими противовоспалительными свойствами интала и связаны с его внутриклеточной транспортировкой в органе-мишени и способностью восстанавливать и стабилизировать клеточные мембраны [24].

Показано, что эффективность интала в липосомальной форме существенно превосходит водный раствор интала. Имеются предварительные исследования по применению липосомальной лекарственной формы стероидных препаратов.

Проведено полное клинико-иммунологическое обследование 78 больных стероидозависимой БА с тяжелой формой болезни (возраст — от 18 до 63 лет). Лечение проводили липосомальной формой ацетата гидрокортизона, которую вводили интратрахеально. Установлено, что применение липосомальной формы гидрокортизона приводило к нормализации показателей гуморального и клеточного иммунитета, эффективному купированию воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве [25].

Проведены сравнительные экспериментальные исследования 2 форм будесонида:

- раствор будесонида в водном спирте;
 - раствор будесонида в воде, фиксированный на липосомах (лиофилизат фосфогилива);
- Показано, что будесонид, фиксированный на липосомах, обладает выраженным антианафилактическим эффектом, превосходящим эффект обычного будесонида [26].
- Проведенные доклинические исследования липосомальной лекарственной формы будесонида свидетельствуют, что будесонид, фиксированный на липосомах, обладает выраженным антианафилактическим эффектом, превосходящим эффект обычного будесонида.
- В последние годы значительный интерес представляют исследования по доставке лекарственных препаратов с помощью наночастиц — макромолекулярных матриц размером от 10 до 1 000 нм. Лекарственный препарат растворяется, инкапсулируется, ковалентно присоединяется или адсорбируется [27, 28]. Наночастицы уже применяют в различных областях медицины:
- носители для лучевой терапии (диагностика и др.);
 - доставка сердечно-сосудистых препаратов;
 - доставка препаратов для лечения бронхолегочных заболеваний (противотуберкулезные и др.).
- Таким образом, эффективная доставка лекарственных препаратов для ингаляции к органу-мишени в значительной степени может быть обеспечена применением растворимых форм препаратов, сухих порошков с использованием специальных высокоэффективных ингалирующих устройств. Это касается всех форм препаратов, в т. ч. комбинированных.

Литература

1. Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В. (ред.). Федеральное Руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.; 2005, в. VI: 217–220, 227–255.
2. Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Геренг Е.А. и др. Эффективность фликсотида у больных атопической бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 3: 73–77.
3. Чучалин А.Г., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. и др. Применение фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов в лечении бронхиальной астмы. Пульмонология 2000; 1: 81–85.
4. Lima J.J., Mohamed M.N., Self T.H. et al. Importance of beta(2)adrenergic receptor genotype, gender and race on albuterol-evoked bronchodilation in asthmatics. Pulmonol. Pharmacol. Ther. 2000; 13: 127–134.
5. Ревякина В.А., Аджимамудова. β_2 -Агонисты в терапии детей, страдающих бронхиальной астмой. Аллергология 2003; 4: 43–45.
6. Апульцина И.Д., Соколов А.С., Пашкова Т.Л. и др. Применение нового отечественного β_2 -агониста сальгима у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; 2: 59–65.
7. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma. Thorax 1999; 54: 825–857.
8. O'Garra A. Cytokines and allergy. Immunity 1998; 8 (3): 275–283.
9. Pharmaprojects database, v. 4, Richmond, Surrey, P.J.B. Publications, UK, 2002.

10. Шилова Е.В. Компьютерное конструирование молекул с антиастматическим действием на основе компьютерного анализа связи "структура—активность". Хим.-Фарм. журнал 2000; 34 (8): 25–29.
11. Prous Integrity Database.
12. Kemenov S., Zivkovic M., Moskovljevic J. Treatment of asthma. J. Allergy 2003; 3: 71–73.
13. Kemenov S., Zivkovic M., Kemenov B. Effect Montelukast with steroid budesonide for treatment asthma of children. J. Allergy 2003; 3: 92–94.
14. Wayak J. The success for treatment asthma. Asthma J. 2003; 2: 91–95.
15. Емельянов А.В., Елизарова Т.Е. Оценка эффективности и безопасности комбинированной ингаляционной терапии у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 13 (1): 53–58.
16. Panteli L., Feggu E., Christopoulos A. et al. Combination treatment asthma with montelukast and chromoglicat sodium. Ann. Allergy 2003; 2: 82–86.
17. Авдеев С.Н. Устройства для доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии дыхательных путей. Рос. мед. журн. 2002; 10 (5).
18. Redelmeler T.E., Kitson N. Dermatological Applications of liposomes. Liposomes ed. By A.S. Sanoff New York-Bazel 1999: 283–307.
19. Szebeni J., Baranyi L., Savay S. et al. Liposome-induced pulmonary hypertension. Am. J. Physiol. Heart 2000; 279 (3): 1319–1328.
20. Дуровская В.Ф., Кириллов Ю.А., Волчков В.А. и др. Модификация патологии лёгких интратрахеальным введением липосом. Пульмонология 1998; 2: 74–78.
21. Zhang W., Guo L., Nadel J.A. et al. Inhibition of tracheal vascular extravasation by liposome-encapsulated albuterol in rats. Pharm. Res. 1998; 15 (3): 455–460.
22. Архипенко И.В., Невзорова В.А., Гельцер Е.И. Оценка бронхолитического эффекта липосомальной формы Беротека. Тезисы Конгресса "Человек и лекарство". М.; 1995. 10.
23. Невзорова В.А., Лукьянов П.А., Протопопова М.Ю. и др. Ингаляционное введение липосом для транспортировки бронхолитических препаратов при бронхиальной астме. Вopr. курорт. физиотерапии 1996; 6: 12–14.
24. Ландышев Ю.С., Соболева Г.А. Новый метод эндобронхиального лечения бронхиальной астмы липосомами и водным раствором интала. Тезисы Конгресса "Человек и лекарство". М.; 1995. 113.
25. Прищепа И.В., Ландышев Ю.С. Влияние липосомальной формы гидрокортизона у больных стероидзависимой бронхиальной астмой. Тер. арх. 1997; 69 (3): 39–42.
26. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Тезисы Конгресса "Человек и лекарство". М.; 2002. 403.
27. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М. и др. Липосомы и наночастицы как средство доставки лекарственных веществ. Вопросы медицинской химии 1999; 45 (1): 3–12.
28. Behtold F. Наночастицы в медицине. Ж. Всероссийского химического общества 2000; 5: 53–61.

Поступила 15.06.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 615.234.07