

94. Sweeney N., Fellows K. Bronchial artery embolization for severe haemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 1990; 97: 1322—1326.
95. Swersky R.B., Chang J.B., Wisoff G.B., Gorvov J. Endobronchial balloon tamponade of haemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 1979; 27: 262—264.
96. Susini G., Sisillo E., Bortone F. et al. Postoperative atelectasis reexpansion by selective insufflation through a balloon-tipped catheter. *Chest* 1992; 102: 1693—1696.
97. Tan R.T., McGahan J.P., Link D.P., Lantz B.M.T. Bronchial artery embolization in management of haemoptysis. *J. Intervent. Radiol.* 1991; 6: 67—76.
98. Tobin M.J. Mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1056—1061.
99. Tonkin I.L., Hanissian A.S., Boulden T.F. et al. Bronchial arteriography and embolotherapy for hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1991; 14: 241—246.
100. Town D.J., Brimicombe R.W., Hodson M.E. et al. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1594—1604.
101. Tsao T.C., Tsai Y.H., Lan R.S. et al. Treatment for collapsed lung in critically ill patients. Selective intrabronchial air insufflation using the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1990; 97: 435—438.
102. Tsucamoto T., Sasaki H., Nakamura H. Treatment of haemoptysis patients by thrombin and fibrinogen-thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope. *Ibid.* 1989; 96: 473—476.
103. van Harren E.H., Lammers J.W., Festen J., van Herwaarden C.L. Bronchial vagal tone and responsiveness to histamine, exercise and bronchodilators in adult patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1083—1088.
104. Wanke T., Mercle M., Zifko U. et al. The effect of aminophylline on the force-length characteristics of the diaphragm. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1545—1549.
105. Wanner A., Landa J.F., Nieman R.E. et al. Bedside bronchofiberscopy for atelectasis and lung abscess. *J.A.M.A.* 1973; 224: 1281—1285.
106. Warwick W.J., Hansen L.G. The long-term effect of high-frequency chest compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1991; 11: 265—271.
107. Wasserman K. Uses of oxygen in the treatment of acute respiratory failure secondary to obstructive lung disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1993; 48: 509—514.
108. Wedzicha J.A., Pearson M.C. Management of massive haemoptysis. *Respir. Med.* 1990; 84: 9—12.
109. Wilmott R. The DNase multicentre study group and Genetech staff. A phase II double-blind multicentre study of the safety and efficacy of aerosolised recombinant human DNase I in hospitalized patients with cystic fibrosis experiencing acute pulmonary exacerbation. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 9 (suppl.): 154.
110. White R.I. Bronchial artery embolotherapy for control of acute hemoptysis analysis of outcome. *Chest* 1999; 115: 912—915.
111. Wood R.E., Wanner A., Hirsch J., Farrel P.M. Tracheal mucociliary transport in cystic fibrosis and its stimulation by terbutaline. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111: 733—738.
112. Wood R.E. Haemoptysis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 8 (suppl.): 82—84.
113. Behrman. Nelson Textbook of Pediatrics. 16-th Edition. W.B.Saunders Company, 2000.

Поступила 20.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-085

В.И.Петров, И.В.Смоленов, Н.А.Смирнов

РОЛЬ И МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ СЕРЕТИД (САЛЬМЕТЕРОЛ / ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ) В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Волгоградская медицинская академия

Несмотря на значительный прогресс в лечении бронхиальной астмы (БА), достигнутый в последние годы вследствие широкого применения противовоспалительных препаратов и особенно ингаляционных кортикостероидов, уровень контроля над заболеванием у подавляющего числа пациентов нельзя считать приемлемым. В 1998—2001 г. было проведено 3 многоцентровых исследования "Asthma Insights & Reality in Europe (AIRE)", "Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe (AIRCEE)", "Asthma in America (AIA)", включавшие около 10 000 больных астмой в 20 странах. В этих исследованиях оценивалось, насколько существующие подходы к лечению БА позволяют достигнуть основных целей терапии этого заболевания, сформулированных в программе GINA [1]. Несмотря на различия в системах организации оказания медицинской помощи больным астмой в изучаемых странах, в стереотипах назначения противовоспалительных средств и в уровне жизни больных были получены сопоставимые результаты (табл.1). Так, каж-

дый третий больной астмой просыпается ночью из-за симптомов заболевания по меньшей мере ежемесячно, 33—51% пациентов вынуждены пропускать занятия в школе или отсутствовать на работе, у 51—66% астма ограничивает уровень физической активности, 33—44% обращаются за неотложной помощью к врачу вследствие развития обострения заболевания. Таким образом, лишь у 30% больных достигаются основные цели лечения БА, приведенные в основополагающих согласительных документах [1,2].

Причины недостаточной эффективности противовоспалительных средств при БА многообразны и включают ограниченный спектр действия применяемых препаратов, медленное наступление их клинического эффекта, сложность ингаляционной доставки. Попытки повышения эффективности проводимой терапии приводят, как правило, к увеличению числа применяемых препаратов и частоты дозирования, что снижает уровень комплаентности больных.

Результаты многоцентровых исследований AIRE, AIRCEE, AIA, проведенных в 1998-2001 гг.

Симптомы БА	AIRE	AIRCEE	AIA
	Великобритания, Франция, Германия, Нидерланды, Италия, Швеция, Испания	Польша, Венгрия, Чехия, Словения, Хорватия, Литва, Словакия, Латвия, Болгария, Россия, Румыния, Украина	США
Число больных	2803	1617	5312
Отсутствие ночных пробуждений из-за астмы	63%	63%	58%
Отсутствие пропусков работы / школы	57%	49%	67%
Нормальный уровень физической активности	37%	49%	34%
Отсутствие необходимости в неотложных обращениях к врачу / госпитализациях	67%	56%	57%
Удовлетворение медицинской помощью по поводу астмы	58%	78%	90%

Одним из возможных путей к достижению полного контроля над БА является применение комбинированной терапии β_2 -агонистом длительного действия и ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГК). Еще в 1994 г. *Greening A.P. и соавт.* [3] отметили, что эффективность лечения БА существенно возрастает, если к ИГК добавляется β_2 -агонист длительного действия. В последующем это подтвердилось еще в нескольких работах [4—6], были начаты исследования, цель которых поиск объяснения этих фактов. Важнейшей находкой проведенных исследований было обнаружение синергизма действия ИГК и β_2 -агонистов длительного действия (рис.1).

Точные механизмы потенцирующего влияния ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия при их комбинированном назначении продолжают изучаться, однако многие факторы уже установлены (табл.2).

В настоящее время несомненным лидером среди ИГК, дающим наиболее высокую эффективность и лучший профиль безопасности, является флутиказона пропionato (ФП). В ряду β_2 -агонистов длительного действия наиболее широко применяется сальметерол (СМ), что обусловлено высокой селективностью препарата в отношении β_2 -адренорецепторов и значительной (12—24 ч) продолжительностью действия. Учитывая потенцирующее действие, оказываемое СМ и ФП и, как правило, невысокий уровень комплаентности пациентов, получающих ингаляционную терапию, СМ и ФП были объединены в одну лекарственную форму. Комбинированный препарат получил название "Серетид" (*Seretide, GSK*) и выпускается в виде порошкового ингалятора мультидиска (*Diskus*) и дозирующего аэрозольного ингалятора, не содержащего фреона [22,23].

Фармакодинамические эффекты. Сальметерол — β_2 -агонист длительного действия, вызывает продолжительное бронхорасширяющее действие, предотвращает развитие постнагрузочного бронхоспазма, оказывает протекторное действие в отношении провокационных тестов с гистамином, метахолином, холодным воздухом. По мнению ряда авторов [24], СМ может давать и

некоторые небронхолитические эффекты, свидетельствующие о наличии у препарата определенных противовоспалительных свойств.

Ингаляционный кортикостероид ФП препятствует активации и миграции эозинофилов в зону аллергического воспаления и последующему высвобождению медиаторов аллергии, приводит к выраженному снижению уровня бронхиальной гиперреактивности [25,26]. Как и все ингаляционные кортикостероиды, ФП, назначаемый в высоких дозах (более 1000 мкг/сут), может потенциально оказывать угнетающее действие на функцию надпочечников и приводить к задержке роста у детей [26].

СМ и ФП являются высоколипофильными соединениями с большой продолжительностью действия [27, 28]. Вследствие высокого аффинитета к β_2 -адренорецепторам бронходилатирующий эффект СМ продолжается более 12 ч [24]. ФП имеет высокую степень связи с глюкокортикоидными рецепторами, период полужизни стероидрецепторного комплекса составляет более 10 ч [28].

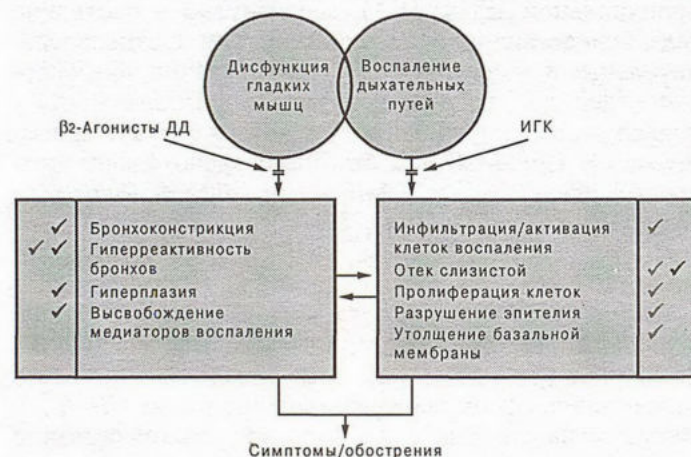


Рис.1. Патогенетические мишени ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия (ДД) при их комбинированном назначении.

Некоторые механизмы синергичного действия ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия

Исследование	Основные результаты
Eickelberg и соавт. [7]	β_2 -Агонисты активируют кортикостероидный рецептор (<i>in vitro</i>)
Baraniuk и соавт. [8]	Глюкокортикоиды повышают количество β_2 -адренорецепторов (<i>in vivo/in vitro</i>)
Pang [9]	Синергичное угнетение β_2 -агонистами и кортикостероидами ФНО α индуцированного высвобождения ИЛ-8 (<i>in vitro</i>)
Pang и Knox [10]	Синергичное угнетение β_2 -агонистами и кортикостероидами ФНО α индуцированного высвобождения зотаксина (<i>in vitro</i>)
Oddera и соавт. [11]	Сальметерол усиливает угнетающее влияние кортикостероидов на аллергениндуцированную активацию мононуклеарных клеток периферической крови (<i>in vitro</i>)
Anenden и соавт. [12]	Сальметерол усиливает апоптоз эозинофилов, индуцированный флутиказона пропионатом (<i>in vivo</i>)
Mak и соавт. [13]	Кортикостероиды обладают протекторным эффектом в отношении снижения экспрессии β_2 -адренорецепторов (<i>in vivo</i>)
Mak и соавт. [14]	Глюкокортикоиды усиливают транскрипцию β_2 -адренорецептора (<i>in vitro</i>)
Proud и соавт. [15]	Сальметерол угнетает аллергениндуцированную сосудистую проницаемость (<i>in vivo</i>)
Bissonnette и Befus [16]	Сальметерол и сальбутамол угнетают IgE-зависимое высвобождение ФНО α (<i>in vitro</i>)
Butchers и соавт. [17]	Сальметерол угнетает высвобождение гистамина, лейкотриена C4 и простагландина D (<i>in vitro</i>)
Nialsi соавт. [18]	β_2 -Агонисты (сальметерол, формотерол, сальбутамол) угнетают высвобождение гистамина из фрагментов легких человека (<i>in vitro</i>)
Chong и соавт. [19]	Сальметерол угнетает IgE-опосредованное высвобождение гистамина из тучных клеток легких человека через β_2 -адренорецепторзависимые и β_2 -адренорецептор-независимые механизмы (<i>in vitro</i>)
Dowling и соавт. [20]	Сальметерол снижает <i>Pseudomonas aeruginosa</i> индуцированное повреждение эпителия дыхательных путей (<i>in vitro</i>)
Dowling и соавт. [21]	Сальметерол обладает протекторным действием в отношении повреждения эпителия дыхательных путей, вызванного <i>Haemophilus influenzae</i> (<i>in vitro</i>)

Фармакодинамические эффекты СМ и ФП, назначенных совместно, сходны с таковыми, обнаруженными при применении каждого из препаратов отдельно [29]. Так, не было обнаружено каких-либо значимых взаимодействий двух препаратов, не выявлено влияния комбинации на суточный уровень экскреции кортизола с мочой по сравнению с монотерапией ФП в аналогичных дозах. При назначении серетид в дозе 50—100 мкг 2 раза в день не было обнаружено значимого влияния комбинированной терапии на суточную экскрецию кортизола с мочой по сравнению с плацебо [29]. У взрослых, по данным двойного слепого рандомизированного исследования, не было обнаружено значимых различий в сывороточном уровне кортизола после стимуляции синтетическим кортикотропином между пациентами, получавшими СМ/ФП в дозе 50—250 мкг 2 раза в день, монотерапию каждым из препаратов в отдельности и плацебо [30].

При изучении эффектов СМ в режиме монотерапии и в комбинации с ФП было показано, что фармакодинамические эффекты СМ не снижались в присутствии ИГК [31]. Также убедительно доказано, что назначение СМ одновременно с ФП не маскирует аллергическое воспаление и не мешает распознавать ухудшение в течении астмы [32].

Фармакокинетические особенности. СМ не обнаруживается в плазме крови после ингаляции препарата.

В настоящее время также нет данных, подтверждающих, что дополнительное назначение ФП может приводить к изменению системной биодоступности и фармакокинетических характеристик СМ [29].

Проведенные исследования, посвященные сравнительной оценке системной биодоступности ФП и серетид, показали отсутствие значимых различий [33].

β_2 -Агонист длительного действия, также как и ФП, метаболизируется при участии цитохрома Р-450. Почечный клиренс составляет менее 0,02% [26] от суммарного клиренса для ФП и менее 5% — для СМ.

Терапевтическая эффективность комбинированной терапии СМ и ФП у пациентов с персистирующим течением БА изучалась в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях [22,23,34,35]. В исследования включали пациентов, у которых симптомы астмы сохранялись, несмотря на проводимую терапию ИГК. Разовая доза СМ была постоянной во всех исследованиях и составляла 50 мкг, доза ФП варьировала — 100, 250 и 500 мкг. Все ингаляционные препараты в проведенных исследованиях назначались по 1 ингаляции 2 раза в день через порошковый ингалятор Мультидиск.

Исследования у взрослых, подростков и детей в возрасте от 4 до 11 лет продемонстрировали высокую клиническую эффективность серетид, назначавшегося в дозах 50—100, 50—250 и 50—500 мкг 2 раза в сутки

Результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований у пациентов с БА (ПСВ 50—85% от нормы) во время комбинированной терапии препаратом серетид или при раздельном назначении СМ+ФП в течение 12 нед

Автор	Режим терапии ¹ (число больных)	Средняя ПСВ (утро, вечер), л/мин		Среднее ОФВ ₁ , %	
		исходно	изменение	исходно	изменение
Взрослые и подростки старше 12 лет					
Aubier и соавт. [34]	СМ/ФП 50/500 (167)	359	↑35*, ↑29*	2,44	↑0,29
	СМ50+ФП500 (171)	345	↑33, ↑23	2,32	↑0,16
	ФП500 (165)	351	↑15, ↑9	2,33	↑0,23
Bateman и соавт. [23]	СМ/ФП 50/100 (121)	368381	↑42, ↑36	2,42	↑0,23
	СМ50+ФП100 (123)	365376	↑33, ↑30	2,33	↑0,26
Chapman и соавт. [22]	СМ/ФП 50/250 (180)	398415	↑43, ↑35	2,51	↑0,26
	СМ50+ФП250 (191)	391415	↑36, ↑25	2,55	↑0,24
Дети от 4 до 11 лет					
Van den Berg и соавт. [35]	СМ/ФП 50/100 (125)	226	↑33, ↑29	1,53	↑0,21
	СМ50+ФП100 (132)	231	↑28, ↑25	1,57	↑0,13

Примечания: 1 — дозировка в мкг через порошковый ингалятор 2 раза в день; 2 — все пациенты до включения в исследование получали ИГК в течение 4 нед; ↑ — возрастание, * — $p < 0,001$ к ФП.

(табл.3). Комбинированная терапия серетидом приводила к быстрому возрастанию показателей форсированного выдоха (ОФВ₁ на 15% в первые 4 ч после назначения) с сохранением достигнутого эффекта в течение 12 нед. При сравнительном анализе показателей легочной функции после 12-недельного лечения серетидом и эквивалентными дозами СМ и ФП, назначаемыми одновременно, не было выявлено значимых различий в величинах утренней и вечерней ПСВ и ОФВ₁ [22,23,34].

В ряде исследований показано [30,36], что увеличение показателя ОФВ₁ было более стойким и выраженным у пациентов, получавших серетид 50—100 мкг и 50—250 мкг, чем у больных, которые принимали только СМ (50 мкг) или ФП в дозе 100 и 250 мкг. Примечательно, что возрастание динамических показателей выдоха (ОФВ₁) закономерно происходило и у больных, которые ранее или непосредственно перед включением в исследование получали терапию ФП или СМ [36—39].

Важным критерием эффективности противоастматических препаратов является их способность предотвращать развитие обострений БА. Показано, что вероятность исключения из исследований вследствие обострения астмы была намного меньше у лиц, находившихся на комбинированной терапии серетидом (<4%), чем у пациентов из групп сравнения, получавших ФП (11%), сальметерол (35%) или плацебо (>49%) [30, 36].

Терапия серетидом обуславливала достоверное улучшение качества жизни больных БА [40,41]. Клинически значимые различия в оценках шкал вопросника качества жизни *Asthma Quality of life Questionnaire (AQLQ)* были получены у пациентов, находившихся на комбинированной терапии по сравнению с группами

больных, получавшими плацебо и СМ. Однако достоверных различий в динамике показателей качества жизни между группами больных, получавших серетид и ФП, получено не было. Среди пациентов, получавших серетид в дозе 50—100 мкг, отмечалась лучшая динамика показателя качества сна, чем в других группах сравнения [41].

Комбинированная терапия серетидом детей 4—11 лет с БА способствовала уменьшению выраженности симптомов астмы и приводила к значимому улучшению показателей легочной функции, несмотря на ранее проводимую монотерапию ФП (см.табл.3). При этом не было выявлено достоверных различий между пациентами, которым был назначен серетид, и детьми, получавшими СМ и ФП одновременно [35]. Через 12 нед после начала комбинированной терапии СМ/ФП (50—100мкг) утреннее значение ПСВ увеличилось на 30 л/мин, что сопровождалось значительным улучшением по шкалам дневных и ночных симптомов. Количество дней без приступов астмы, бессимптомных ночей, дней без использования β_2 -агонистов также значимо увеличилось вне зависимости от способа назначения комбинированной терапии [35].

Результаты сравнительных исследований

Большое число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было посвящено сравнительному изучению эффективности терапии серетидом и будесонидом [42—44], а также серетидом и комбинациями будесонид + формотерол [45] и ФП + монтелюкаст [46].

Серетид в дозе 50—250 мкг 2 раза в день обеспечивал более быстрое развитие эффекта по сравнению с будесонидом, назначенным в дозе 800 мкг 2 раза в

день, так что уже к окончанию 1-й недели терапии среднее утреннее значение ПСВ было достоверно выше. Число пациентов, у которых отсутствовали симптомы астмы и потребность в использовании короткодействующих β_2 -агонистов, также было значительно больше в группе, которая получала комбинированную терапию с β_2 -агонистом длительного действия [42,43]. Эта тенденция сохранялась и в течение последующих 24 нед терапии. Кроме того, комбинированная терапия приводила к более существенному улучшению качества жизни по данным общей шкалы вопросника качества жизни AQLQ, чем назначение будесонида [44]. Однако частота и тяжесть обострений астмы были приблизительно одинаковыми при обеих схемах терапии.

При сравнительном изучении эффективности серетид 50—250 мкг 2 раза в день и комбинации будесонид 800 мкг + формотерол 12 мкг 2 раза в день в отношении выраженности ночных симптомов у больных со среднетяжелой и тяжелой астмой установлено, что серетид оказывает достоверно более выраженное действие [45]. При этом число ночей без симптомов астмы и было существенно больше в группе серетид (85,7% против 72,0% в группе будесонид + формотерол; $p < 0,05$), а количество ночных пробуждений из-за астмы было достоверно больше у пациентов, получавших комбинацию будесонид + формотерол. Обращает на себя внимание, что различия между группами сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (12 нед). Вероятно, разная эффективность данных режимов может быть связана с дозозависимой продолжительностью действия формотерола и тем, что доза 12 мкг 2 раза в сутки недостаточна для того, чтобы обеспечить необходимое бронхорасширяющее действие на протяжении суток.

При оценке другой комбинации противоастматических препаратов (ФП + антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст) у взрослых пациентов с недостаточным контролем над симптомами астмы было показано, что назначение серетид 50—100 мкг более эффективно, чем комбинации ФП (100 мкг 2 раза в день) + монтелукаст (10 мг/сут) [46]. Увеличение утренних и вечерних значений ПСВ, ОФВ₁ было достоверно выше в группе пациентов, получавших серетид. Комбинированная терапия серетидом 50—100 мкг приводила к более выраженному снижению потребности в ситуационных β_2 -агонистах и достоверному увеличению числа дней без приступов астмы по сравнению с комбинацией ФП + монтелукаст [46]. Число обострений бронхиальной астмы было достоверно ниже на фоне терапии серетидом по сравнению с комбинацией монтелукаст + ФП (2% против 6%). Однако средняя динамика показателей шкалы дневных симптомов была приблизительно одинаковой в обеих группах сравнения.

Фармакоэкономические аспекты

В последнее время были опубликованы результаты нескольких фармакоэкономических исследований, посвященных сравнению серетид 50—100 мкг, 50—250 мкг, 50—500 мкг и ФП, назначенного в эквивалентных

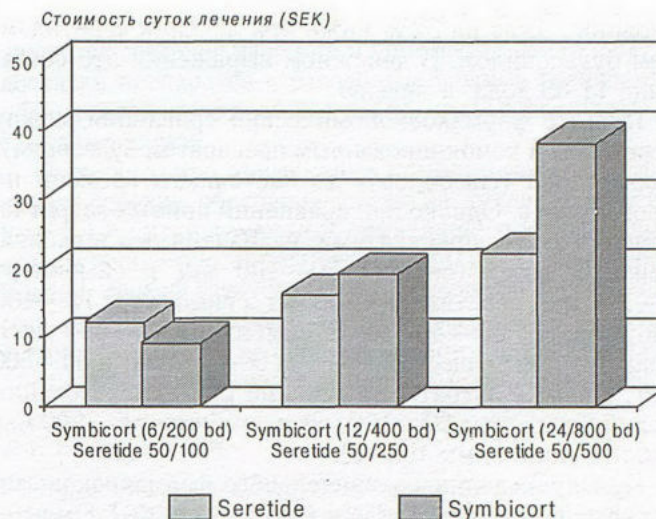


Рис.2. Сравнение стоимости суток лечения при использовании эквивалентных доз препаратов серетид и симбикорт (будесонид/формотерол) (1:2).

дозах [47—51]. В исследованиях ставилась цель сравнить затраты на лечение и основные результаты терапии (достижение контроля над заболеванием, потребление ресурсов здравоохранения и т.д.) при использовании нового препарата (серетид) и имеющегося стандарта лечения (фликсотид).

Во всех трех исследованиях показано, что серетид обладал большей клинической эффективностью, что выражалось в достоверном увеличении числа успешных недель лечения, дней без симптомов астмы и дней без эпизодов астмы. Прямые затраты на лечение в группе больных, получавших серетид, возросли незначительно и варьировали от 0,08 до 0,8 долл. на 1 пациента в день. При этом, например, в группе больных, получавших серетид 50—250 мкг, число успешных недель лечения увеличилось на 49%, дни без симптомов астмы — на 49% и дни без эпизодов астмы — на 73% по сравнению с пациентами, получавшими ФП 250 мкг. В результате установлено, что стоимость дня без симптомов астмы при использовании серетид была более низкой, чем при назначении ФП. При вычислении инкрементных затрат также получены благоприятные данные. Так, стоимость каждого дополнительного бессимптомного дня при использовании серетид 50—100 мкг, 50—250 мкг, 50—500 мкг вместо ФП колеблется от 0,47 до 5,4 долл. в день. Таким образом, терапия серетидом является фармакоэкономически предпочтительной, несмотря на несколько более высокие прямые затраты на комбинированную терапию.

24-недельное исследование по сравнению серетид 50—250 мкг 2 раза в день с будесонидом (800 мкг 2 раза в день) было подвергнуто анализу с позиции стоимость — эффективность [52]. В результате было установлено, что при сходной стоимости одного дня лечения (серетид 50—250 мкг — 2,38 долл. в день, будесонид 800 мкг — 2,24 долл. в день) назначение серетид приводило к возрастанию числа недель успешной терапии на 56% по сравнению с будесонидом. Таким образом, стоимость одной “недели успешной

Критерии хорошо контролируемой астмы

Дневные симптомы	Минимальное число (средняя оценка по шкале дневных симптомов за предшествующий месяц ≤ 1);
Ночные симптомы	Полностью отсутствуют
Переносимость физических нагрузок	Нормальная
Использование бронхолитиков "по требованию"	< 2 доз/сут
Обращения за неотложной помощью	Отсутствуют
Суточная лабильность бронхов	< 20%
ПСВ (среднесуточные значения)	> 80%
Побочные эффекты от проводимой терапии	Отсутствуют

терапии" была на 32% ниже при лечении серетидом, чем будесонидом. В денежном выражении это составило 11,65 долл. в неделю.

Прямые фармакоэкономические сравнения между серетидом и комбинированным препаратом будесонид/формотерол (симбикорт) до настоящего времени не проводились. Однако при сравнении прямых затрат на лечение этими препаратами, назначенными в эквивалентных дозах (серетид 50—100 мкг и симбикорт 6—200 мкг, серетид 50—250 мкг и симбикорт 12—400 мкг, серетид 50—500 мкг и симбикорт 24—800 мкг), показано преимущество серетид 50—250 мкг и 50—500 мкг. Прямые затраты на лечение при использовании режимов серетид 50—100 мкг и симбикорт 6—200 мкг были сопоставимы (рис.2).

При проведении сравнительного фармакоэкономического анализа серетид и комбинации ФП + монтелукаст показано, что применение серетид обеспечивает достижение лучшего соотношения затраты — эффективность за счет снижения потребления ресурсов здравоохранения (числа дней госпитализации, обращений к врачам общей практики и др.) [53].

Переносимость. Серетид является комбинацией двух лекарственных средств, поэтому характер и частота развития нежелательных лекарственных реакций типичны для каждого из компонентов препарата. В настоящее время отсутствуют данные, свидетельствующие об увеличении частоты и тяжести нежелательных лекарственных реакций вследствие одновременного применения двух препаратов [33].

В соответствии с проведенным анализом переносимости наиболее частым побочным эффектом при терапии серетидом является головная боль (2—5%), раздражение в горле (1—4%), осиплость голоса (<4%) и кандидоз полости рта (1—4%) [22,23,30,34,36,48]. Наиболее частым побочным эффектом у детей 4—11 лет был кандидоз полости рта, о котором сообщалось в 2% случаев [35].

Частота развития нежелательных лекарственных реакций была сопоставима в группах больных, получавших серетид 50—250 мкг 2 раза в день и будесонид 800 мкг 2 раза в день в течение 24 нед [42].

Дозировка и назначение. В настоящее время комбинированная терапия серетидом показана с целью длительной профилактики БА у детей, начиная с 4-летнего возраста, подростков и взрослых. Рекомендуемая стартовая доза основывается на тяжести БА и ранее проводимой медикаментозной терапии. Начальной дозой серетид у пациентов, не получавших ранее ИГК, является 50—100 мкг дважды в день. Если начальная доза не обеспечивает достаточного контроля над симптомами астмы в течение 2 нед, то рекомендуется увеличение дозы препарата [54].

Рекомендуемые дозы серетид для пациентов старше 12 лет — по 1-й ингаляции дважды в день с использованием порошкового ингалятора Мультидиска (каждая доза содержит 50 мкг СМ и 100, 250 или 500 мкг ФП) [33]. Доза ФП должна быть подобрана индивидуально в соответствии с тяжестью заболевания у каждого пациента [55].

У детей от 4 до 12 лет рекомендуемый режим назначения составляет по 1 ингаляции 2 раза в день в наименьшей дозе для порошкового ингалятора (50—100 мкг). В настоящее время отсутствуют данные по использованию серетид у детей младше 4 лет [33].

Следует помнить, что серетид не должен использоваться с целью купирования острого приступа БА, заменяя им β_2 -агонисты короткого действия. Пациенты должны быть информированы о средствах неотложной терапии при развитии обострения астмы и иметь беспрепятственный доступ к этим препаратам [33,54].

Коррекции дозы серетид у пожилых пациентов или у больных с нарушением функции почек не требуется. Пациенты, имеющие печеночную недостаточность, должны мониторироваться на время назначения препарата. Безопасность применения серетид в период беременности в достаточной степени не изучена, поэтому беременным женщинам препарат может быть рекомендован только по жизненным показаниям.

Комбинированный препарат серетид в последние годы стал доступен в виде дозирующего аэрозольного ингалятора, не содержащего фреон. Два проведенных исследования не выявили различий между этим способом доставки препарата и назначением через по-

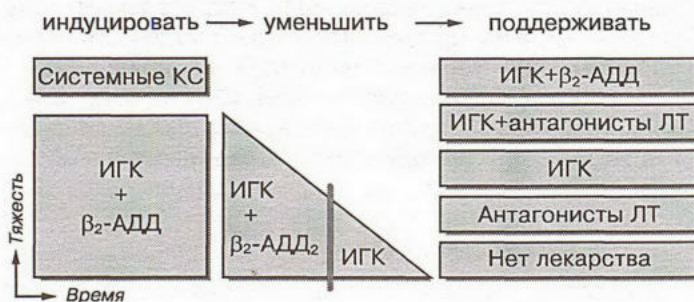


Рис.3. Новые подходы к долговременной терапии персистирующей астмы.

рошковый ингалятор Мультидиск [23,56]. Увеличение утреннего значения ПСВ было сходным после 12-недельного курса терапии СМ/ФП в дозах 50—100 мкг и 50—500 мкг 2 раза в день через аэрозольный или порошковый ингалятор [56].

Место комбинированной терапии серетидом в лечении БА

В Великобритании комбинированная терапия серетидом показана во всех случаях, когда целесообразно назначение комбинации ингаляционного кортикостероида и β_2 -агонистов длительного действия, что соответствует "шагу 3" Британского руководства по лечению бронхиальной астмы [57].

β_2 -Агонист длительного действия СМ, добавляемый к ФП, обеспечивает наилучший контроль над симптомами БА в случае, когда заболевание недостаточно хорошо контролируется назначением ИГК. Поэтому во всех случаях, когда, несмотря на применение ИГК, больной не достигает ВСЕХ критериев хорошо контролируемой астмы, следует рассмотреть целесообразность назначения комбинированной терапии препаратом серетид. Критерии хорошо контролируемой астмы (табл.4) были разработаны на основе программы GINA и сформулированы E.Bateman и соавт. [58].

Кроме того, несомненно, что серетид может использоваться в качестве начальной (индуктивной) терапии, позволяющей быстро достичь контроля над симптомами астмы (рис.3). Далее доза ИГК может быть уменьшена, что достигается переводом больного на меньшую дозировку серетид (например, с серетид 50—250 мкг на серетид 50—100 мкг), после чего при сохранении ремиссии астмы больной может быть переведен на терапию ИГК, назначенным в средней или низкой дозе.

Добавление β_2 -агонистов длительного действия способствует уменьшению дозы получаемых ИГК. Как ранее было показано, добавление СМ к беклометазона дипропионату позволяет уменьшить дозу ИГК приблизительно на 50% [59]. Использование комбинированной терапии, таким образом, может быть оправдано в период снижения дозы ИГК.

Низкая комплаентность больных с астмой является одной из наиболее существенных проблем при лечении этого заболевания [60]. Причины низкой комплаентности в значительной степени обусловлены сложностью самого процесса лечения (необходимостью многократного приема препарата, сложностью дозирования, путем назначения, реальными и мнимыми побочными эффектами и т.д.). Кроме того, медленное наступление клинического эффекта при использовании противовоспалительных средств (в том числе и ИГК) существенно подрывает веру пациента в успех лечения и является еще одним фактором, снижающим комплаентность.

Поэтому в качестве одного из основных путей повышения приверженности больных лечению в настоящее время рассматривают разработку простых схем терапии (минимальное число препаратов, ограниченная кратность дозирования), максимально при-

способленных к привычкам пациента. Важным также являются создание удобного и привлекательного способа доставки препаратов и разработка режима назначения, обеспечивающего достижения эффекта в максимально короткие сроки.

Очевидно, что применение комбинированного препарата серетид, обеспечивающего наступление эффекта уже в 1-е сутки лечения и приводящего к максимальному упрощению схемы терапии (1 ингаляция 2 раза в день), способствует улучшению приверженности больных лечению. Это позволяет рассматривать препарат в качестве одного из средств первой линии в лечении среднетяжелой и тяжелой персистирующей астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Publ. N 95—3659. Washington: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health; 1995.
2. International consensus report on diagnosis and management of asthma. NIH Publ. N. 92—3091. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health. Bethesda, Md; 1992.
3. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219.
4. Taylor D.M. et al. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with International Consensus Guidelines. *Chest* 1999; 116 (6): 1638—1645.
5. Cabana M.D. et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *J.A.M.A.* 1999; 282 (15): 1458—1465.
6. Chung K.F. The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting β -adrenergic agonists. *Allergy* 1998; 53 (suppl.42): 7—13.
7. Eickelberg O., Roth M., Lox R. et al. Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* — 1999; 274: 1005.
8. Baraniuk J., Ali M., Brody D. et al. Glucocorticoids induce β_2 -adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 704.
9. Pang L., Knox A.J. Synergistic inhibition by β_2 -adrenoceptor agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth muscle cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 23: 79.
10. Pang L.H., Knox A.J. Inhibition by β_2 -adrenoceptor agonists and dexamethasone on TNF α stimulated eotaxin release from human airway smooth muscle cells. *Respir. Med.* 1999; 54 (suppl.): A6.
11. Oddera S., Silvestri M., Testi R., Rossi G.A. Salmeterol enhances the inhibitory activity of dexamethasone on allergen-induced blood mononuclear cell activation. *Respiration* 1998; 65: 199.
12. Anenden V., Egemba G., Kessel B. et al. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge [abstract]. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl. 28): 157s.
13. Mak J.C.W., Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticosteroids increase β_2 -adrenergic receptor transcription in human lung. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: L41.
14. Mak J.C.W., Nishikawa M., Shirasaki H. et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2 -adrenergic receptors in vivo. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 99.
15. Proud D., Reynolds C.J., Lichtenstein L.M. et al. Intranasal salmeterol inhibits allergen-induced vascular permeability but not mast cell activation or cellular infiltration. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 868.
16. Bissonnette E.Y., Befus D. Anti-inflammatory effect of β_2 — agonists: inhibition of TNF- α release from human mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 825.
17. Butchers P.R., Vardey C.J., Johnson M. Salmeterol: a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 104: 672.

18. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R. *et al.* Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 251: 127.
19. Chong L.K., Cooper E., Vardey C.J., Peachell P.T. Salmeterol inhibition of mediator release from human lung mast cells by β -adrenoceptor-dependent and independent mechanisms. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 123: 1009.
20. Dowling R.B., Johnson M., Cole P.J., Wilson R. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa in vitro. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 86.
21. Dowling R.B., Rayner C.F.J., Rutman A. *et al.* Effect of salmeterol on Pseudomonas aeruginosa infection of respiratory mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 327.
22. Chapman K.R., Ringdal N., Backer V. *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 μ g) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can. Respir. J.* 1999; 6 (1): 45–51.
23. Bateman E.D., Britton M., Carrillo J. *et al.* Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment of asthma. *Clin. Drug. Invest.* 1998; 16: 193–201.
24. Adkins J.C., McTavish D. Salmeterol: review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of children with asthma. *Drugs* 1997; 54: 331–354.
25. Holliday S.M., Flauds D., Sorkin E.M. Inhaled fluticasone propionate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma. *Drugs* 1994; 47 (2): 318–331.
26. Jarvis B., Faulds D. Inhaled fluticasone propionate: a review of its therapeutic efficacy at dosage $<500 \mu$ g/day in adults and adolescents with mild to moderate asthma. *Drugs* 1999; 57: 769–803.
27. Dahl R. Salmeterol and fluticasone propionate in the treatment of asthma symptoms. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7: 338–343.
28. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101 (4, pt 2, suppl.1): S434–S439.
29. Spenser C.M., Jarvis B. Salmeterol/fluticasone propionate combination. *Drugs* 1999; 57: 933–940.
30. Shapiro G., Lumry W., Wolfe J. *et al.* Combined salmeterol 50 μ g and fluticasone propionate 250 μ g in the Diskus device for the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 527–534.
31. Man C.Y., Kirby S.M., McRae J. *et al.* Systemic pharmacodynamic effects of salmeterol in the salmeterol/FP combination Diskus inhaler [abstract no. P1073]. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (suppl.23): 164s.
32. Gross G., Woodring A., Prillaman B. *et al.* Efficacy and safety of the salmeterol / fluticasone propionate (50/100 μ g) dry powder combination inhaler in patients with asthma. *Ibid.* 1998; 12 (suppl. 28): 156s.
33. Salmeterol/fluticasone propionate prescribing information. Uxbridge: Glaxo; 1999 Jul 27: 7.
34. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J.J. *et al.* Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 μ g) in combination in a Diskus inhaler (Seretid) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir. Med.* 1999; 93: 876–884.
35. Van de Berg N.J., Ossip M.S., Hederos C.A. *et al.* Salmeterol / fluticasone propionate (50/100 μ g) in combination in a Diskus[™] inhaler (Seretid[™]) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30: 97–105.
36. Kavuru M., Melamed J., Greoss G. *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (6, pt 1): 1108–1116.
37. LaForce C., Woodring A., Baitinger L. *et al.* Salmeterol 50 mcg/fluticasone propionate 100mcg Diskus combination product demonstrates improvements in lung function regardless of baseline corticosteroid therapy [abstract no. 35]. *Ibid.* (1, pt 2): S12.
38. Pearlman D., Baitinger L., Woodring A. *et al.* Salmeterol 50 mcg/fluticasone propionate 250 mcg Diskus combination product demonstrates improvements in lung function regardless of baseline corticosteroid therapy [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3, pt 2): A196.
39. Wolfe J., Bell T., Raphael G. *et al.* Efficacy of the salmeterol/fluticasone propionate dry powder combination product in the Diskus: a stratified study in patients on salmeterol alone or inhaled corticosteroids [abstract no. 879]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (1, pt 2): S228.
40. Reese P.R., Mahajan P., Woodring A. Salmeterol/fluticasone propionate combination product improves quality of life in asthma patients [abstract no. P0325]. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl.28): 35s.
41. Reese P.R., Mather D.B., Mahajan P. *et al.* Combination of salmeterol/fluticasone propionate via Diskus improves quality of life in asthma patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (1, pt 2): 69.
42. Jenkins C., Woolcock A.J., Saarelainen P. *et al.* Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 μ g twice daily is more effective than budesonide 800 μ g twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir. Med.* 2000; 94: 715–723.
43. Jenkins C., Woolcock A., Saarelainen P. *et al.* Advair/Seretide (salmeterol 50 mcg/ fluticasone propionate 250 mcg bid) compared with budesonide (800 mcg bid) during the first week of treatment of moderate asthma [abstract no. 493]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (1, pt 2): S161.
44. Juniper E.F., Jenkins C., Price M.J. *et al.* Quality of life of asthma patients treated with salmeterol/fluticasone propionate combination product and budesonide. In: Annual Congress European respiratory society. Madrid, 1999, Oct. 9–13. Madrid; 1999. abstr. no. P2460.
45. Ringdal N., Chuchalin A.G., Chovan L. *et al.* A comparison of Advair/Seretide (salmeterol 50(mcg)/ fluticasone propionate 250 (mcg bid) with formoterol 12 (mcg) + budesonid 800 (mcg bid in moderate-severe asthma [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3): A 196.
46. Nelson H.S., Busse W.W., Kerwin E. *et al.* Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1088–1095.
47. Lundback B., Pieters W.R., Johansson G. *et al.* Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma. I: Introduction and overview. *PharmacoEconomics* 1999; 16 (suppl.2): 1–8.
48. Pieters W.R., Lundback B., Johansson G. *et al.* Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma. II: Study methodologies. *Ibid.* 9–14.
49. Johansson G., Price M.J., Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/ fluticasone propionate 50/100 mg vs fluticasone propionate 100 mg in adults and adolescents with asthma III: Results. *Ibid.* 15–21.
50. Palmqvist M., Price M.J., Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/ fluticasone propionate 50/250 mg vs fluticasone propionate 250 mg in adults and adolescents with asthma IV: Results. *Ibid.* 23–28.
51. Pieters W.R., Lundback B., Sondhi S. *et al.* Cost-effectiveness analysis of salmeterol/ fluticasone propionate 50/500 μ g vs fluticasone propionate 500 μ g in adults and adolescents with asthma V: Results. *Ibid.* 29–34.
52. Lundback B., Jenkins C., Price M.J., Thwaites M.A. Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250 micrograms twice daily and budesonide 800 micrograms twice daily in the treatment of adults and adolescents with asthma. *Respir. Med.* 2000; 94: 724.
53. Pieters W.R., Wilson K.K., Smith H.C.E., Tamminga J.J. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol combination product and fluticasone propionate / montelukast in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5, pt 2): A643.
54. Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol) product information. Glaxo Wellcome Inc. Research. Triangle Park. NC; 2000 Aug: 30.
55. British National Formulary. No. 40. London: The Pharmaceutical Press; 2000. 772.
56. Ashurst I.C., Gordon P. Consistent dose delivery from a new metered dose inhaler containing a combination of salmeterol and fluticasone propionate in HFA 134A [abstract no. P2295]. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl.30): 341S.

57. British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians of London, et al. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 52 (suppl.1): S1—S21.
58. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 589—595.

59. Nielsen L.P., Pedersen B., Faurschou P. et al. Salmeterol reduces the need for inhaled corticosteroid in steroid dependent asthmatics. *Respir. Med.* 1999; 93 (12): 863—868.
60. Clark N., Jones P., Keller S., Vermeire P. Patient factors and compliance with asthma therapy. *Ibid.* 856—862.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-085.234

В.С.Баранов, Т.Э.Иващенко, П.Б.Глазков

ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Институт акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург

Согласно современным представлениям генную терапию (ГТ) понимают как введение нуклеиновых кислот в клетку с целью воздействия на медицинский статус организма и/или лечения болезни (Кау и соавт., 1997). Существенно, что при этом сам ген уже воспринимается как новый фармацевтический препарат для лечения не одного, а многих заболеваний, причем не только моногенных, но и мультифакториальных, и любых других патологических состояний.

Естественно, что подобную перспективу вполне оценивают многие ведущие фармацевтические фирмы, затраты которых на ГТ только в 1997 г. составили около 181 млн долларов, а в 1998 г. — почти 250 млн долларов (Moelling, 1998). При этом финансирование исследований, равно как и многие другие показатели, касающиеся состояния ГТ в мире, безусловно, смещены в сторону США. Так, согласно информации на сентябрь 1999 г. английского издательства Уайли и К⁰ 310 из 396 одобренных для клинических испытаний проектов ГТ выполняются в США и только 68 — в Западной Европе (Франция, Великобритания, Италия, Германия и др.). К сожалению, ни одного сколько-нибудь продвинутого и официально утвержденного генно-терапевтического проекта клинических испытаний в России или в странах СНГ пока не существует. Следует также отметить, что из 396 проектов 261 (65,9%) еще находится на фазе I клинических испытаний (оценка токсичности генной конструкции); 133 — между фазами I/II (ограниченные испытания на небольшом контингенте больных) и только 2 проекта, касающиеся лечения опухолей мозга — глиобластомы, на фазе III (широкомасштабные клинические испытания в нескольких центрах). Вместе с тем по справедливому замечанию одного из пионеров ГТ американского исследователя Фрэнча Андерсона “за исключением нескольких непроверенных случаев, ни один из протоколов ГТ пока не оказался успешным в лечении болезней человека” (Anderson, 1998).

Решающие успехи в области биотехнологии и молекулярной биологии, в частности в изучении гена *CFTR*, позволили начать широкомасштабные исследо-

вания по разработке генно-инженерных подходов с целью лечения муковисцидоза (МВ). Исследования в этом направлении ведутся особенно интенсивно в наиболее передовых западных странах (США, Великобритания, Франция). Так, например, в США и Великобритании существуют утвержденные протоколы клинических испытаний по генетической терапии МВ, в которых задействованы более 180 пациентов. При этом только в 1999 г. на клинические испытания по генной терапии МВ затрачено более 50 млн долларов!

Хотя при МВ поражены многие органы, смертельный исход в 90—95% случаев наступает вследствие поражения легких. Поэтому именно они являются главным объектом генной терапии этого заболевания. Очевидно, что если раньше начать лечение МВ, то ожидаемый эффект будет выше. На сегодняшний день существует мнение, что оптимально начинать лечение еще до появления первых симптомов МВ, т.е. возможно еще внутриутробно либо на начальных стадиях проявления заболевания.

Одной из важных стратегий в генной терапии легких при МВ является целенаправленная доставка гена в наиболее пораженные участки дыхательного пути. Наличие пробок слизи в дыхательном эпителии при МВ уменьшает эффективность использования аэрозольного способа доставки гена в дыхательные пути, хотя этот способ введения считается оптимальным при доставке генетических конструкций в легкие.

Как известно, дыхательный эпителий обладает комплексом серьезных естественных барьеров, препятствующих проникновению введенного чужеродного материала, включая как вирусные, так и не вирусные носители. К таким барьерам можно отнести: 1) слой слизи, способный задерживать введенные через дыхательные пути генные комплексы. Следует отметить, что слизь у больных МВ более густая за счет нарушения транспорта ионов Cl^- ; 2) гликокаликс, препятствующий достижению генетическим конструкциям бедной рецепторами апикальной мембраны эпителиальных клеток; 3) “плотные контакты” (*tight junctions*) между клетками дыхательного эпителия, непроницаемые для ком-