

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Дорназа альфа: три клинических эффекта

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ НАЛИЧИЕМ МУКОСТАЗА, КОТОРЫЙ ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ ЧАСТЫХ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ПРОЦЕССА И СПОСОБСТВУЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЮ БОЛЕЗНИ. В СТАТЬЕ УБЕДИТЕЛЬНО ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА НЕОБХОДИМОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТАКИХ БОЛЕЗНЕЙ, ПОМИМО БАЗИСНОЙ, МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ПРЕДСТАВЛЕНА ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ФЕРМЕНТНОМ ПРЕПАРАТЕ ДОРНАЗА АЛЬФА, ОБ ЕГО, НЕ СТОЛЬ ИЗВЕСТНЫХ, НО ОЧЕНЬ ВАЖНЫХ, НЕМУКОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ — ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОМ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОМ. АВТОР ДАЕТ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАВИЛЬНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА, ТАК КАК ОТ СОБЛЮДЕНИЯ ПРАВИЛ ПО ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЗАВИСИТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХРОНИЧЕСКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, МУКОВИСЦИДОЗ, МУКОСТАЗ, ЛЕЧЕНИЕ, ДОРНАЗА АЛЬФА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна,
доктор медицинских наук,
заведующая отделением наследственных
и врожденных болезней органов дыхания
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-93-31
Статья поступила 07.11.2007 г.,
принята к печати 14.02.2008 г.

26

Хронические заболевания легких, как у взрослых, так и у детей, в настоящее время остаются на одном из первых мест в респираторной патологии, охватывая значительный круг как собственно легочных, так и системных болезней, протекающих с преимущественным поражением легких: различные врожденные пороки развития легких; синдром Зиверта–Картагенера и первичная цилиарная недостаточность; синдром Вильямса–Кэмпбелла; хронические бронхиты на фоне иммунодефицитных состояний; муковисцидоз (МВ), составляющий 5–25% больных специализированного пульмонологического стационара; и многое другое. Объединяет эту группу заболеваний наличие у больного вязкого, инфицированного бронхиального секрета, т.е. мукостаза, который ухудшает вентиляцию легких, способствует колонизации бронхов патогенной микрофлорой, нарушает мукоцилиарный транспорт, вызывая постоянные обострения бронхолегочного процесса. Поэтому в комплексном лечении таких болезней, наряду с различными видами базисной терапии, одной из самых важных составляющих является муколитическая терапия.

Традиционно при мукостазе применяются следующие группы муколитиков: N-ацетилцистеины, амброксолгидрохлориды, карбоцистеины, физиологический раствор (0,9% NaCl) [1].

Особое место среди препаратов группы муколитиков занимает дорназа альфа (Пульмозим, «Хоффманн-Ля Рош ЛТД», Швейцария), которая обладает, в первую очередь, мощным муколитическим эффектом. Дорназа альфа относится к ферментным (протеолитическим) муколитикам [1, 2].

Необходимо обратить особое внимание коллег на то, что помимо муколитического действия дорназа альфа обладает еще двумя не менее важными немукколитическими эффектами: противовоспалительным и антибактериальным. Как показывает наша практика, к сожалению, этот комплексный препарат назначается врачами только лишь с муколитической целью. Неправильное понимание комплексного воздействия дорназы альфа приводит к частым тактическим ошибкам и снижению эффективности терапии. Врачи отменяют препарат через несколько дней после получения хорошего разжижающего эффекта, тем самым исключая противовоспалительное и антибактериальное его воздействие.

Наиболее тяжелым, наследственным заболеванием бронхолегочной системы является муковисцидоз (МВ). Хроническое воспаление в бронхолегочной сис-

O.I. Simonova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Dornase alpha: three clinical effects

CHRONIC DISEASES OF LUNGS ARE CHARACTERIZED BY THE PRESENCE OF MUCOSTASIS WHICH IS THE REASON FOR OFTEN AGGRAVATIONS OF BRONCHOPULMONARY PROCESS AND FAVORS PROGRESSION OF THE DISEASE. THE ARTICLE CONVINCINGLY SHOWS THE NECESSITY OF INCLUSION MUCOLYTIC THERAPY IN BASELINE THERAPY IN THE TREATMENT OF SUCH DISEASES. DETAILED INFORMATION IS GIVEN ABOUT THE FERMENT MEDICATION DORNASE ALPHA, ITS NOT VERY WELL-KNOWN BUT VERY IMPORTANT NON-MUCOLYTIC PROPERTIES, SUCH AS ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIBACTERIAL. THE AUTHOR PROVIDES RECOMMENDATIONS ON ITS CORRECT USE, BECAUSE PERFORMANCE OF THE RULES MAY DETERMINE THE EFFICIENCY OF THERAPY.

KEY WORDS: MUCOVISCIDOSIS, CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES, MUCOSTASIS, TREATMENT, DORNASE ALPHA, CHILDREN.

теме при МВ характеризуется истощением перипиллярного слоя жидкости в клетках эпителия бронхов, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта с задержкой густой и вязкой мокроты, которая в последующем заселяется патогенными микроорганизмами [3, 4]. Хроническая бактериальная инфекция сопровождается массивной нейтрофил-доминирующей воспалительной реакцией с высокими концентрациями провоспалительного цитокина интерлейкина 8 и высвобождением из гранул нейтрофилов ферментов, таких как эластаза и миелопероксидаза [5]. Нейтрофилы разрушаются с высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК. У больных МВ бронхиальное отделяемое содержит от 3 до 15 мг ДНК в 1 мл мокроты. У подавляющего числа больных наличие хронической колонизации патогенными бактериями и хроническое воспаление слизистой дыхательных путей с выраженным преобладанием нейтрофилов было доказано путем исследования бронхоальвеолярных промывных вод у как у детей, так и у взрослых с МВ. Подобное воспаление обнаруживается у детей с МВ грудного возраста (уже до 6 мес) и у взрослых с легким течением МВ и нормальной функцией внешнего дыхания. Данные исследования доказали, что воспаление в нижних дыхательных путях начинается на ранних этапах патологического процесса в легких, т.е. задолго до появления клинической симптоматики. Высвободившаяся ДНК обладает свойством повышать вязкость секрета дыхательных путей, что существенно нарушает дренаж бронхов. Вновь развивается инфекция, и вновь в ответ выбрасывается огромное количество нейтрофилов и образуется еще большее количество ДНК [2, 6].

Таким образом, развивается порочный круг, разорвать который можно, только расщепив ДНК, тем самым понизив вязкость мокроты. Этим свойством и обладает препарат дорназа альфа. Он действует как молекулярные «ножницы», как бы разрезая лишнюю ДНК, содержащуюся в густой мокроте, выстилающей дыхательные пути больных МВ, что ведет к ее разжижению и улучшению отхаркивания.

Дорназа альфа снижает концентрацию эластазы и интерлейкина 8 в мокроте; уменьшает процент нейтрофилов, уровень нейтрофильной эластазы и интерлейкина 8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа; влияет на биофильм мукоидной синегнойной палочки; понижает уровень матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшает деструктивный компонент легочной ткани при воспалении, оказывая противовоспалительное и антибактериальное действие [7–11].

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТА

Впервые препарат дорназа альфа появился на рынке в США в 1994 г. Он является первым медикаментозным средством, специально разработанным для терапии МВ. Как был получен этот препарат? В 50-х годах прошлого века была опубликована статья, где говорилось, что мокрота больных МВ содержит большое количество ДНК, скапливающейся в легких, а фермент, так называемая «бычья панкреатическая ДНК-аза», может расщеплять эту ДНК, что делает густую мокроту более жидкой. В 1988 г. доктор Стивен Шэк — специалист по легочным заболеваниям из американской компании «ДЖЕНЕНТЕК, ЛТД», обратил внимание на эту статью (Shak S., Capon D.J., Hellniss R., 1990). Но, к сожалению, бычья панкреатическая ДНК-аза, которую получали от коров, вызывала у больных аллергические реакции. Чтобы избавиться от побочных реакций ученые с сотрудниками выделили и клонировали человеческий ген, ответственный за выработку человеческой ДНК-азы, которую назвали «Пулмозим» или «дорназа альфа».

На протяжении 3 лет проводились широкие клинические исследования более чем в 90 центрах по лечению МВ в

США, Канаде и Европе, с участием около 2000 больных. Результаты показали, что дорназа альфа безопасна для человека и высоко эффективна при МВ. Человеческая рекомбинантная ДНК-аза активно разжижает мокроту, даже помещенную в пробирку. Препарат был разрешен Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) в качестве лекарства. Компания «Дженентек» построила специальное производственное помещение, так как биотехнологические препараты создаются и производятся иначе, чем обычные лекарства.

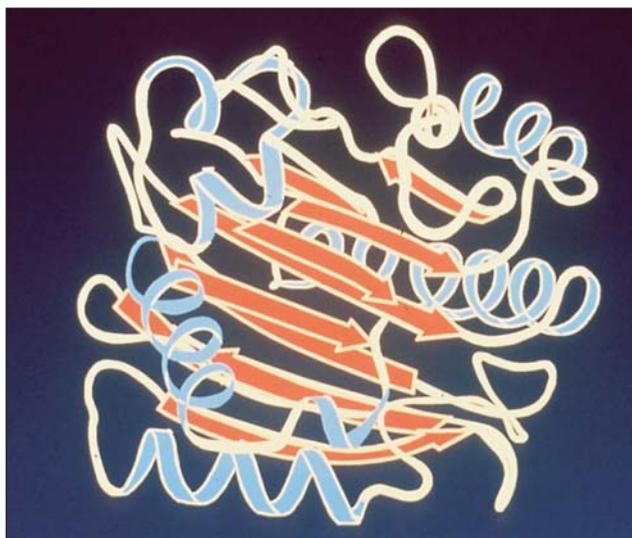
Дорназа альфа содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу-I или так называемую альфа-ДНК-азу, которая является точной копией природного человеческого фермента ДНК-азы, сделанную с помощью рекомбинантной технологии и выделенной из мочи (рис.). Препарат дорназа альфа представляет собой стерильный, прозрачный, бесцветный раствор для ингаляционного применения, с концентрацией 1000 ед/мл (1 мг/мл), при этом 1 ед/мл по Генентеху = 1 мг/мл. Указанная концентрация белка исходит только из содержания безводного полипептида и не включает весового количества содержащихся в растворе углеводов или фосфатов.

ПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Дорназа альфа поставляется в одноразовых пластиковых ампулах из полиэтилена низкой плотности. Объем каждой ампулы составляет $2,6 \pm 0,1$ мл. Из каждой ампулы в емкость небулайзера поступает 2,5 мл стерильного, прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого раствора. В однодозовой ампуле на 2,5 мл содержатся следующие наполнители: хлорид натрия, дигидрохлорид кальция, вода для инъекций. В этой лекарственной форме хлорид натрия используется для модификации осмотического давления раствора, хлорид кальция — как стабилизатор, а вода для инъекций — как носитель. Это лекарственное средство не содержит консервантов, его рН равенется 6,3. Препарат представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание его с другими препаратами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным его изменениям или другого компонента смеси.

Стандартная доза для одной ингаляции обычно составляет 2500 ед (2,5 мг) дорназы альфа (1 однодозовая ампула) —

Рис. Химическая формула дорназы альфа



Shak S. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:9188-92

1 раз в сутки (иногда у взрослых, в тяжелых случаях — 2 раза в день), через специальный компрессорный небулайзер. Все содержимое одной ампулы следует перелить в емкость небулайзера.

В настоящее время доказано, что только джет-небулайзеры такого типа, как ПАРИ Мастер, ПАРИ Турбо Бой (N, S и SX), ПАРИ Юниор Бой (N и S), с распылителями типа ЛЛ, ЛЦ или ЛЦ СПРИНТ эффективно доставляют дорназу альфа в организм больного в биохимически неизменном виде. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения дорназы альфа, поскольку они могут разрушать структуру препарата, снижая активность ДНК-азы [12]. Все инструкции по применению данного препарата необходимо тщательно соблюдать.

В официальных указаниях по применению сказано, что ежедневное использование дорназы альфа показано для улучшения функции дыхания у больных МВ с показателем ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), составляющей не менее 40% от нормы, и в возрасте старше 5 лет. У большинства больных оптимального эффекта удается достичь только при постоянном ежедневном применении препарата и регулярном проведении кинезитерапии (специальной дыхательной гимнастики и дренажа бронхиального дерева).

Оптимальное время суток для приема дорназы альфа выбирается индивидуально для каждого больного в зависимости от режима дня и отдыха пациента, но всегда строго в одно и то же время, с учетом 24-часового действия препарата.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В одной из первых отечественных работ, посвященных дорназе альфа в России, авторами было отмечено, что помимо общепринятых критериев эффективности этого препарата (облегчение дыхания, нормализация самочувствия и показателей функции внешнего дыхания), улучшаются реологические свойства мокроты (уменьшаются вязкость и адгезия). Авторами также был выявлен так называемый «синдром отмены», когда на 7–10-й день после прекращения приема этого лекарства у больного наступало ухудшение общего состояния и самочувствия, снижались показатели функции внешнего дыхания [2]. Это явилось важным аргументом для рекомендаций по постепенной отмене препарата, в случае такой необходимости.

В нашей клинике дорназа альфа была эффективно применена также в терапии других хронических воспалительных заболеваний легких, которые сопровождаются выраженным мукостазом: врожденные пороки развития бронхов, синдром Картагенера, хроническая пневмония, иммунодефицитные состояния. Максимальный муколитический эффект достигается через 4 ч после ингаляции дорназы альфа и угасает через 8 ч. Этот факт может служить основанием к более тщательному выбору времени назначения препарата в течение суток, совмещая максимум его муколитического действия с проведением кинезитерапии. При эндобронхиальном введении побочных эффектов отмечено не было. Препарат вводился в виде болюсных инстилляций, которые способствовали более быстрому разжижению вязкого секрета и эффективной его аспирации. Был сделан вывод, что дорназа альфа может быть назначен врачом как активный муколитик, если ее действие обеспечивает преимущества для пациентов [13].

Воронкова А.Ю. (2004) в своей работе показала, что дорназа альфа может применяться при МВ у детей в возрасте от 2 до 5 лет. Было отмечено, что при регулярном использовании препарата у детей увеличивается весоростовой индекс на 10,8%, сокращается частота респираторных эпизодов в году на 29%, уменьшается длительность курсов внутривенной антибактериальной терапии на 35%, улучшаются пока-

затели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на 5% и объема форсированного выдоха (ОФВ₁) на 6%. Дорназа альфа оказывала выраженное противовоспалительное действие: снижалось содержание белка и нейтрофильной эластазы в мокроте. Наблюдения в течение 2 лет за группой детей, получающих препарат регулярно, свидетельствовали об отсутствии побочных эффектов его применения [14]. Осложнения (ларингит, фарингит, обструктивный синдром) встречались нечасто, и, как правило, купировались в течение 1–2 нед без отмены препарата. На фоне терапии снизилась степень обсеменения мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*.

У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянном ежедневном применении дорназы альфа. Исследования, в которых альфа-ДНК-азу назначали в прерывистом режиме, показывают, что после прекращения терапии улучшение функции легких быстро исчезает. Следовательно, больным следует рекомендовать ежедневный прием препарата. По данным А.В. Орлова (2003), назначение дорназы альфа даже 1 раз в нед в дозе 2,5 мг/сут может считаться достаточно эффективным у детей с МВ [15]. Автор отметил уменьшение количества дней пребывания в стационаре и количества дней внутривенной антибактериальной терапии, а также улучшение показателей функции внешнего дыхания на 10–18%.

В формировании патологического процесса при МВ важную роль играет фактор задержки воздуха в легочной ткани и развитие эмфиземы, особенно при малом ее поражении. Robinson T.E. и соавт. продемонстрировали, что дорназа альфа препятствует задержке воздуха, рандомизировав в исследование 25 больных МВ. Часть пациентов получали дорназу альфа, часть — плацебо. Контрольные обследования (спирометрия и компьютерная томография (КТ) высокого разрешения) проводились через 3 и 12 мес. Количественный подсчет воздушных ловушек был получен по изображению КТ высокого разрешения (КТВР). В начале исследования группы между собой по изучаемым показателям не отличались. Через 3 мес лечения в обеих группах было выявлено улучшение показателей ОФВ₁, средней объемной скорости (СОС) (25–75%) и картины КТВР, выраженной в баллах. Однако в группе, получавшей дорназу альфа, было выявлено 13% снижения количества воздушных ловушек, по сравнению с 48% их увеличением в группе плацебо ($p = 0,023$). Через 12 мес в обеих группах отмечалось снижение ФЖЕЛ и ОФВ₁ с сохранением повышения СОС (25–75%) и снижением количества задержанного воздуха в группе, получавших дорназу альфа. В этой же группе отмечалось уменьшение количества слизистых пробок в бронхах и общего числа баллов по картине КТВР. Количество воздушных ловушек снизилось еще на 15,4% в группе дорназы альфа, а в плацебо — увеличилось (61,5%) ($p > 0,05$). Таким образом, авторы показали, что количественное определение воздушных ловушек можно считать наиболее чувствительным показателем по сравнению с данными спирометрии или баллами по картине КТВР. Этот показатель можно с успехом использовать для оценки эффективности лечебных режимов у детей с минимальным поражением бронхолегочной системы [16].

Ratjen F. и соавт. провели открытое мультицентровое исследование пациентов с ранними проявлениями поражения легких по изучению эволюции процессов воспаления и влияния на них терапии дорназой альфа. Изучалась концентрация ДНК в бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ) после лаважа у 48 пациентов с малой активностью бронхолегочного процесса. После первого исследования БАЖ 29 пациентов стали получать ежедневно ингаляции дорназы альфа (основная группа), а 19 пациентов составили группу контроля. Через 18 мес всем пациентам было про-

ведено повторное исследование БАЗ. В начале исследования концентрации ДНК в обеих группах между собой не отличались ($14,1 \pm 6,9$ мкг/мл для контрольной группы и $17,6 \pm 11,2$ мкг/мл для основной группы). Эти данные оказались значительно выше, чем ранее описываемые у детей грудного возраста, больных МВ. Слабая, но положительная корреляционная связь была выявлена между процентным содержанием нейтрофилов в БАЗ и уровнем ДНК ($p < 0,01$). Через 18 мес по процентному содержанию нейтрофилов группы между собой так и не стали различаться, в то время как концентрация ДНК значительно выросла в контрольной группе, а в основной группе ее количество снизилось ($p < 0,3$, *t*-тест). Концентрация ДНК увеличилась более чем на 10 мкг/мл у 7 из 19 пациентов контрольной группы и только у 2 из 29 основной ($p = 0,01$, тест Фишера). Таким образом, в данном сложном исследовании авторами было показано, что лечение дорназой альфа продолжительностью более 18 мес снижает концентрацию ДНК в БАЗ и доказывает положительное противовоспалительное и антибактериальное влияние препарата [17].

Может ли назначение дорназы альфа на ранних стадиях МВ сохранить функцию легких и уменьшить риск инфекций дыхательных путей, требующих внутривенного применения антибиотиков? Чтобы ответить на эти вопросы, было проведено двухлетнее исследование в 49 центрах МВ 12 стран мира (в течение 96 нед) с участием 474 больных с ранней стадией заболевания (в возрасте от 6 до 10 лет).

Контролировались показатели функции внешнего дыхания: ОФВ₁ (объем воздуха, выдыхаемого в первую секунду, используется для оценки тяжести МВ); СОС₂₅₋₇₅ (средняя объемная скорость) и СЕСО (скорость в середине выдоха), характеризуют скорость потока выдыхаемого воздуха на разных фазах дыхания и являются чувствительными показателями функции легких на уровне мелких бронхов, где и начинаются первые проявления болезни; ФЖЕЛ, показывает общий объем выдыхаемого воздуха. У 239 больных, получавших дорназу альфа, отмечались значительно лучшие, по сравнению с группой плацебо ($n = 235$), показатели по ключевым функциональным пульмонологическим тестам: ОФВ₁ (на 3% лучше, чем в группе плацебо), СОС₂₅₋₇₅ и СЕСО (на 8% лучше, чем в группе плацебо для обоих тестов). Кроме того, риск обострения хронического бронхолегочного процесса у больных, получавших дорназу альфа, был на 34% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо [7, 8].

ФАРМАКОДИНАМИКА

Дорназа альфа является генно-инженерным вариантом природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК. Накопление вязкого гнойного секрета в дыхательных путях играет роль в уменьшении функциональной способности легких и в обострениях инфекционного процесса. Гнойный секрет содержит очень высокие концентрации внеклеточной ДНК (вязкого полианиона), высвобождающегося из разрушающихся лейкоцитов, которые накапливаются в результате инфекции. *In vitro* альфа-ДНК-аза гидролизует ДНК в мокроте и значительно уменьшает вязкость мокроты, например при МВ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Исследования с ингаляцией препарата на крысах и нечеловекообразных приматах указывают на низкий процент системного всасывания альфа-ДНК-азы (< 15% у крыс и < 2% у обезьян). Ингаляция аэрозоля альфа-ДНК-азы больными также сопровождается малым системным всасыванием, что совпадает с результатами исследований на животных. После перорального введения альфа-ДНК-азы крысам ее всасывание из желудочно-кишечного тракта настолько ма-

ло, что им можно пренебречь. Исследования на крысах свидетельствуют о том, что после введения аэрозоля период полувыведения альфа-ДНК-азы из легких равняется 11 часам.

В норме ДНК-аза присутствует в сыворотке человека. Ингаляция альфа-ДНК-азы в дозах до 40 мг в течение 1–6 дней не приводила к достоверному увеличению концентрации ДНК-азы в сыворотке по сравнению с нормальными эндогенными уровнями. Сывороточная концентрация ДНК-азы не превышала 10 нг/мл. После назначения альфа-ДНК-азы по 2500 ед (2,5 мг) два раза в сутки на протяжении 24 нед средние сывороточные концентрации ДНК-азы не отличались от средних показателей до лечения, равнявшихся $3,5 \pm 0,1$ нг/мл, что свидетельствует о малом системном всасывании или малой кумуляции.

У больных МВ через 15 мин после ингаляции дорназы альфа средняя концентрация ее в мокроте равняется примерно 3 мкг/мл. После ингаляции концентрация препарата в сыворотке быстро уменьшается.

БЕЗОПАСНОСТЬ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Безопасность дорназы альфа для беременных не установлена. Поскольку исследования репродуктивности у животных не всегда могут предсказать реакцию у человека, препарат следует назначать при беременности только по абсолютным показаниям. Проникает ли дорназа альфа в грудное молоко, неизвестно. При использовании в соответствии с рекомендациями попадание альфа-ДНК-азы в системный кровоток минимально, однако назначать дорназу альфа кормящим матерям не рекомендуется.

Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения альфа-ДНК-азой, обычно наблюдаются у очень небольшого числа больных, а частота прерывания терапии обычно одинакова в плацебо (2%) и в группе с альфа-ДНК-азой (3%). В контролируемых клинических исследованиях по прямому сравнению альфа-ДНК-азы (в дозах до 2,5 мг два раза в сутки) с плацебо в течение 6 мес большинство наблюдавшихся нежелательных явлений представляли собой проявления или осложнения основного заболевания легких. Достоверного различия в частоте нежелательных явлений на втором — открытом этапе исследования, когда больные продолжали лечение еще 6 мес, не отмечалось. Больные, у которых возникали нежелательные явления, совпадающие с симптомами МВ, как правило, без всякого риска продолжали применение дорназы альфа (практически все пациенты полностью завершили клинические исследования).

К часто наблюдавшимся нежелательным явлениям можно отнести фарингит и изменение голоса, иногда ларингит и кожную сыпь (с зудом или без). После начала лечения альфа-ДНК-азой, как и любым другим аэрозолем, на первое время функция легких может несколько снизиться, а отхождение мокроты увеличиться.

Сообщений о случаях анафилаксии, которую можно было бы связать с назначением альфа-ДНК-азы, не опубликовано. Менее чем у 5% больных, получавших альфа-ДНК-азу, появились антитела к альфа-ДНК-азе, однако ни у одного из них не было антител класса IgE, при этом отмечалось улучшение показателей функции внешнего дыхания.

Случаев передозировки дорназы альфа также не опубликовано. Исследования на крысах и обезьянах с однократным вдыханием препарата в дозах, превышающих обычно используемые в клинических исследованиях вплоть до 180 раз, а так же пероральное введение альфа-ДНК-азы в дозах до 200 мг/кг, переносились хорошо. Проводились клинические исследования, когда больные МВ получали до 20 мг альфа-ДНК-азы 2 раза в сутки в течение 6 дней и по 10 мг два раза в сутки по прерывистой схеме (2-недельный

прием, 2-недельный перерыв) на протяжении 168 дней. Оба режима дозирования переносились хорошо. Осложнений не было выявлено.

После ингаляции препарата несколько раз в сутки (до 6 мес) у крыс и приматов были обнаружены гистологические признаки небольших, не угрожающих жизни изменений в легких, при этом дозы препарата, достигавшие легких, в 6–14 раз превышали рекомендованные для клинического применения. После прекращения лечения изменения в легких были обратимыми. У грызунов они выражались, главным образом, в виде альвеолита и лимфоидной гиперплазии. У приматов, помимо эозинофильных инфильтратов и гемосидерофагов, наблюдались явления бронхоиолита и альвеолита. Связанные с препаратом изменения в легких, в основном, соответствуют ожидаемой реакции организма-хозяина на чужеродный белок.

Альфа-ДНК-азу в концентрациях до 10 мг/мл и 10 мг/кг исследовали в трех тестах на мутагенность *in vitro* (проба Эймса, лимфомы мышей и кластогенез в лейкоцитах периферической крови человека), а также в одном внутривенном тесте *in vivo* (с микроядрышками мышей). Исследования показали, что в больших концентрациях альфа-ДНК-аза мутагенного действия не оказывала. Данные о канцерогенности препарата в настоящее время отсутствуют. Дорназу альфа следует назначать при МВ и других хронических неспецифических заболеваниях легких, которые сопровождаются хроническим бактериальным воспалением в дыхательных путях, мукостазом, требующим разжижения мокроты и облегчения ее откашливания. Дорназа альфа хорошо совместима с другими медикаментами, например с антибиотиками, бронходилататорами, глюкокортикоидами, анальгетиками и другими муколитиками.

Наши наблюдения показали, что при наличии астматических симптомов у ребенка с МВ иногда возникает необходимость в отмене препарата. Препарат следует также осторожно назначать детям с аллергическими проявлениями или когда МВ сопутствует диагнозу бронхиальная астма.

Особое внимание следует обратить на то, что больным МВ и другими хроническими болезнями легких противопоказаны любые средства, подавляющие кашель (в частности, препараты с добавлением кодеина), которые способствуют нарастанию мукостаза, утяжеляют течение заболевания с развитием осложнений. Поэтому дорназу альфа также нельзя назначать одновременно с противокашлевыми препаратами.

Для дорназы альфа, как и для всех муколитиков, важно соблюдать режим приема в течение дня: последний прием не должен быть позже 18.00! Так как наступающий муколитический эффект совпадает с часами ночного сна, когда ребенок фактически занимает горизонтальное дренажное положение в кровати, что обычно приводит к приступам мучительного ночного кашля (табл).

При назначении дорназы альфа, как и других муколитических препаратов, необходимо в обязательном порядке обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева с помощью специальных дыхательных упражнений, вибромассажа, откашливания (методы кинезитерапии) [18].

Важно помнить, что максимальный клинический эффект терапии дорназой альфа наступает через 1 мес непрерывного приема, поэтому оценивать действие препарата следует не раньше этого срока и не торопиться его отменить.

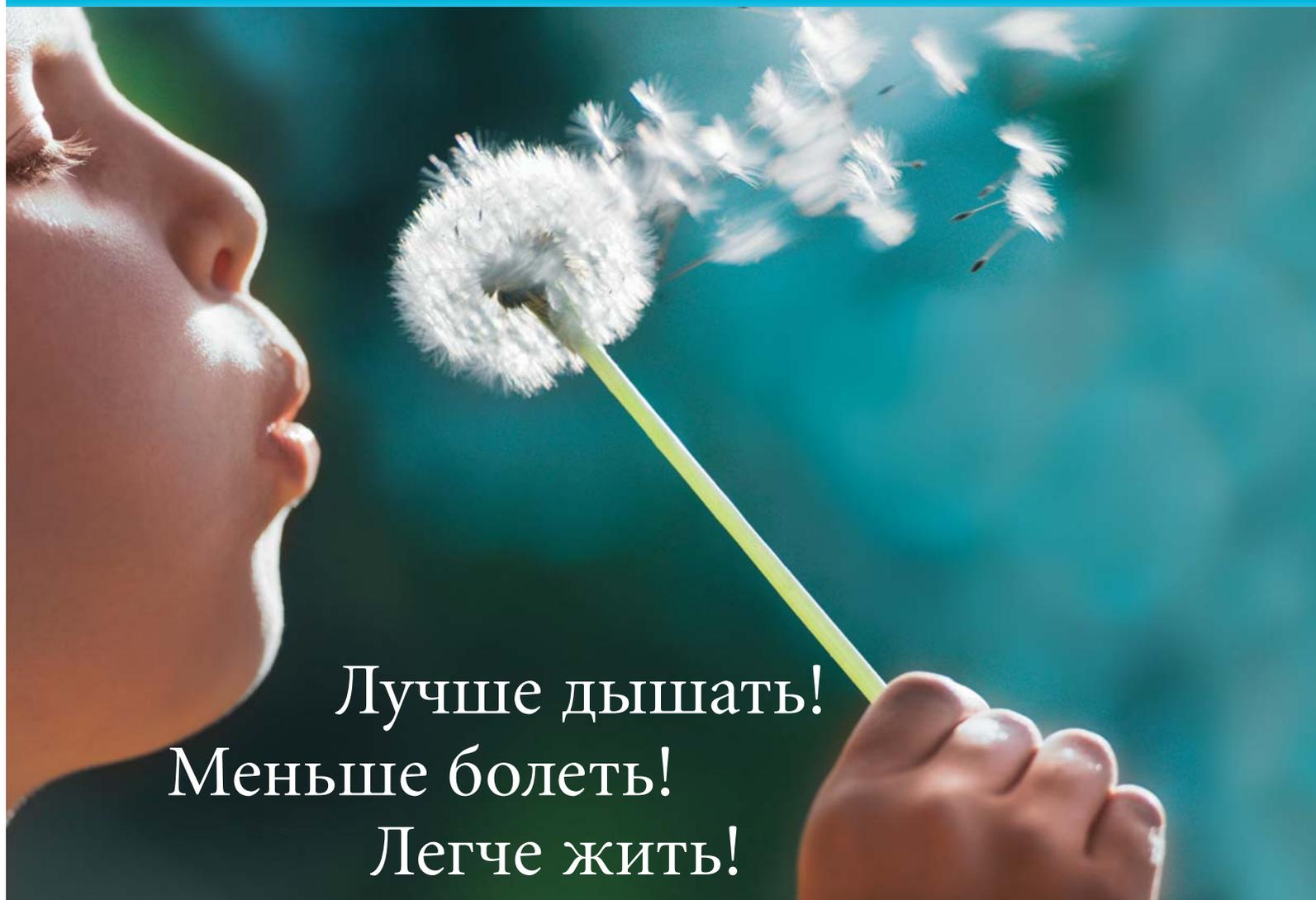
При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения дорназой альфа, ее применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

Отдельно необходимо указать на правильный прием дорназы альфа. При невыполнении этих правил активность препарата значительно снижается, что в целом сказывается на эффективности базисного лечения:

- принимать постоянно, ежедневно;
- ингаляции проводить в фиксированное время суток;
- ингаляцию начинать либо после легкого откашливания, либо после кинезитерапии;
- использовать дорназу альфа только с помощью современного компрессионного небулайзера;

Таблица. Варианты лечебного режима дня и применения дорназы альфа

Время суток	Лечебный режим
Вариант 1	
Утро (перед школой, детским садом, институтом, работой)	<i>per os</i> : муколитик
	через 30 мин: бронходилататор (беродуал через небулайзер)
	кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)
	ингаляция антибиотика
День (после школы)	после легкого откашливания — дорназа альфа
Вечер (за 2 ч до сна)	<i>per os</i> : муколитик
	через 30 мин: бронходилататор (ипратропия бромид + фенотерол через небулайзер)
	кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)
	ингаляция антибиотика
Вариант 2	
Утро (перед школой, детским садом, институтом, работой)	бронходилататор (ипратропия бромид + фенотерол через небулайзер)
	кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)
	дорназа альфа
Вечер (за 2 ч до сна)	<i>per os</i> : муколитик
	через 30 мин: бронходилататор (ипратропия бромид + фенотерол через небулайзер)
	кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)
	ингаляция антибиотика



Лучше дышать!
 Меньше болеть!
 Легче жить!

Улучшает функцию легких при муковисцидозе Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%²
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*¹
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%¹
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов^{1,3}
- Повышает качество жизни¹

¹ Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

² Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

³ Paul K., Rietschel E., Ballmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol.169, p.719-725



Пульмозим
 дорназа альфа



ЗАО «Рош-Москва»
 Официальный дистрибьютор
 «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
 107031 Москва, Трубная площадь, дом 2
 Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
 Тел.: +7 (495) 229-29-99
 Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

- запрещается смешивать и/или разводить в небулайзере дорназу альфа с другими лекарствами;
- хранить препарат в холодильнике (от +2 до +8°C);
- применять сразу после вскрытия ампулы;
- не нужно нагревать ампулу перед ингаляцией;
- интервал между ингаляцией дорназы альфа и других лекарств (антибиотиков, глюкокортикоидов) должен составлять не менее 2–3 ч;
- во время ингаляции проводить правильный респираторный маневр.

ПРАВИЛЬНАЯ ТЕХНИКА ИНГАЛЯЦИЙ

Отдельно следует пояснить, как правильно проводить ингаляцию дорназы альфа, чтобы она была эффективной. Вопреки распространенному мнению, что врачу достаточно только назначить лекарство в виде ингаляции, существуют объективные и субъективные причины, от которых зависит эффективность данной лечебной процедуры. Во многом она определяется правильностью выполнения респираторного маневра, поэтому перед началом терапии дорназой альфа необходимо обучить пациента некоторым обязательным правилам.

- ◆ Сидеть на стуле с крепкой опорой спины на спинку стула. Спина должна оставаться прямой во время всей ингаляции.
- ◆ Плечи расслаблены и опущены вниз, все тело расслаблено.
- ◆ Детали одежды (резинки, пояс, застежки и др.) не должны сдавливать живот.
- ◆ Мундштук небулайзера следует держать глубоко во рту, крепко обхватив его зубами и губами. Язык находится под мундштуком и не закрывает его отверстие.
- ◆ У детей младшего возраста ингаляция проводится через силиконовую маску.
- ◆ Вдох медленный, спокойный, глубокий, через рот на счет «один–два–три» (у детей младшего возраста — на счет «один–два»). Во время вдоха живот максимально выпячивается вперед.

◆ На высоте вдоха задержать дыхание, выполнить «паузу», на счет «один–два–три–четыре».

◆ Выдох через нос (обратите внимание: не через рот!), на счет «один–два–три–четыре–пять–шесть», медленный, спокойный, максимально глубокий. Во время выдоха живот максимально втягивается внутрь.

При проведении ингаляции следует максимально сосредоточиться на процедуре, нельзя отвлекаться, например, слушать музыку, смотреть телевизор, читать и т.д.

Эффективность ингаляции можно повысить, если вместо стула использовать большой гимнастический мяч. При этом процедура становится эффективной и неустойчивой, что очень важно для больного, поскольку ингаляции необходимо проводить каждый день в течение всей жизни. Оптимально время ингаляции дорназы альфа должно составлять 10–13 мин. Правильное проведение ингаляции является технически и психологически сложной работой, особенно для маленьких пациентов и тяжело больных. Поэтому основная задача ингаляции — получить максимальный терапевтический эффект с минимумом физических и эмоциональных затрат больного и за максимально короткий срок. Таким образом, дорназа альфа является препаратом комплексного действия, обладая одновременно тремя клиническими эффектами: мощным муколитическим, противовоспалительным и антибактериальным. Это дает основание считать препарат одним из базисных в терапии МВ. Он может также применяться при других хронических бронхолегочных заболеваниях, которые сопровождаются хроническим воспалением в дыхательных путях и мукостазом.

Дорназу альфа можно применять у детей в возрасте менее 5 лет, по усмотрению лечащего врача под строгим контролем за самочувствием и течением бронхолегочного процесса. Каждый больной МВ должен получать в базисной терапии Пульмозим сразу при постановке диагноза. Это значительно повышает качество его жизни, способствует профилактике обострений заболевания и поддерживает функцию легких в пределах нормальных значений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — М.: ИД «Атмосфера», 2006. — С. 63–67, 104–124.
2. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И. и др. Опыт длительного применения нового муколитического препарата Пульмозим у больных муковисцидозом // Терапевтический архив. — 2001. — № 1. — С. 55–58.
3. Matsui H., Grubb BR., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease // Cell. — 1998. — № 95. — P. 1005–1015.
4. Worlitzsch D., Tarran R., Uirich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of CF patients // Clin. Invest. — 2002. — № 109. — P. 317–25.
5. Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology // Pediatr. Pulmonol. — 1997. — № 24. — P. 137–142.
6. Sun F., tai S., Lim T. et al. Additive effect of Dornase Alfa and Nacystelyn on transportability and viscoelasticity of CF sputum // Can Respir. J. — 2002. — V. 9, № 6. — P. 401–406.
7. Shah P.I., Scott S.F., Hodson M.E. Report on multicentre study using aerosolised recombinant human DNase I in the treatment of cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease // Pediatr. Pulmonol. — 1993. — Suppl. 9. — P. 157–158.
8. Shah P., Conwey S., Scott S., Hodson M. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period // J. Respiration. — 2001. — V. 68. — Suppl. 160–164.
9. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В. Особенности воспаления при муковисцидозе — мифы и реальность. Сборник статей и тезисов национального конгресса по муковисцидозу. — Воронеж. 2005. — С. 69–71.
10. Wilmott R., the DNase Multicenter Study Group and Genentech Staff. A Phase II, double-blind, multicentre study of the safety and efficacy of aerosolized recombinant human DNase I (rDNase) in hospitalized patients with of experiencing acute pulmonary exacerbations // Pediatr Pulmonot. — 1993. — Suppl. 9 154.
11. Paul K., Rietschel E. et al. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with CF // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — V. 169. — P. 719–725.
12. Mallol J., Ratray S., Walker G., Cook D., Robertson C.F. Aerosol deposition in infants with cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol. — 1996. — № 21. — P. 276–281.
13. Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г., Симонова О.И. и др. Эффективность дорназы альфа (Пульмозима) у детей с хроническими заболеваниями легких // Пульмонология. — 2003. — № 3. — С. 79–82.
14. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — С. 23.
15. Орлов А.В. Эффективность применения препарата Пульмозим у больных муковисцидозом при кратности ингаляций 1 раз в неделю. Сборник статей и тезисов 6-го национального конгресса по муковисцидозу. — М., 2003. — С. 49–50.
16. Robinson T.E. et al. // Chest. — 2005. — V. 128, № 4. — P. 2327–2335.
17. Ratjen F. et al. // Pediatr. Pulmonol. — 2004.
18. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2006. — С. 300.