

О.И. Симонова, О.Ф. Лукина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом

### Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 14.03.2012 г., принята к печати: 12.04.2012 г.

Опыт 15-летнего использования дорназы альфа показал ее высокую эффективность и безопасность при муковисцидозе у детей разного возраста, в том числе у самых маленьких. Эффективность препарата связана с тремя клиническими эффектами: мощным муколитическим, противовоспалительным и антибактериальным действием. Исследования показали целесообразность включения препарата в состав базисной терапии сразу при постановке диагноза «Муковисцидоз» с профилактической и лечебной целью хронического бронхита и хронического полипозного пансинусита. Постоянный прием препарата в составе базисной терапии позволяет пациентам с муковисцидозом вести активный образ жизни с редкими обострениями заболевания, длительными ремиссиями, стабильно сохраняя показатели внешнего дыхания. Так как дорназа альфа является протеолитическим ферментом, необходимо строго соблюдать правила по его использованию, от этого зависит лечебный эффект.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, Пульмозим (дорназа альфа), дети, мукостаз, хронические неспецифические болезни легких, хронический полипозный пансинусит, базисная терапия муковисцидоза, правила применения препарата дорназа альфа.

2012 год объявлен годом редких болезней. Муковисцидоз (МВ), по данным отечественных исследователей, встречается в России с частотой более 1:10 000 новорожденных, поэтому также относится к категории редких [1]. Терапия таких заболеваний всегда является большой проблемой не только для пациентов, но и для врачей. Такие больные являются инвалидами с детства и нуждаются в медицинской помощи с самого рождения. В зависимости от характера заболевания необходимые лекарственные средства представляют собой заместительные формы ферментов или другие биологически активные вещества. При некоторых редких болезнях, например мукополисахаридозе (синдром

Хантера), достаточно применять один заместительный фермент — элапразу [2].

Муковисцидоз (син. кистозный фиброз) — сложная полиорганная патология, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, с поражением всех желез экзокринной секреции. В первую очередь поражаются бронхолегочная и пищеварительная системы, именно от их функционирования зависит жизнь пациента. В гене, который отвечает за продукцию секретов желез внешней секреции, возникают мутации (сегодня их более 2000 вариантов). Это приводит к нарушению соотношения водной и электролитной фракции секретов в сторону увеличения последних. Секрет стано-

O.I. Simonova, O.F. Lukina

Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

## Dornase alfa in Russia: 15 years later. Efficacy of the drug in the basic treatment in children with cystic fibrosis

The 15-years practice of Pulmozyme (dornase alfa) usage showed its high efficacy and safety in cystic fibrosis treatment in children of various age, including infants. The efficacy of the drug is associate with clinical effects: strong mucolytic, anti-inflammatory and antibacterial effects. The appropriateness of including this into the complex of the basic therapy of cystic fibrosis in order to prevent and treat chronic bronchitis and chronic polypous pansinusitis as soon as the disease is diagnosed was confirmed in studies. Regular use of this drug results in relapse rate decrease, remission periods prolongation and maintenance of external respiration at stable level, which enable patients to live active life. The therapeutic effect of dornase alfa depends on strict compliance to directions of its usage, as this agent is a proteolytic enzyme.

**Key words:** cystic fibrosis, dornase alfa, children, mucostasis, chronic non-specific lung diseases, chronic polypous pansinusitis, cystic fibrosis basic treatment.

вится очень вязким, затрудняется его отток, выводные протоки желез расширяются, в последствии возникает атрофия железистой ткани и замещение ее фиброзной. Казалось бы, такой простой механизм развития патологии, но последствия этого процесса становятся для пациента катастрофическими.

Качество жизни больного муковисцидозом сегодня полностью зависит от соблюдения всех составляющих комплексной базисной терапии. Вся базисная терапия делится на две части, каждая из которой важна и незаменима:

1. Лекарственная — заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, антибактериальная терапия, муколитическая терапия, применение ингаляционных муколитиков (дорназа альфа), витаминотерапия, симптоматическая терапия (бронхолитические, гепатотропные и кардиотропные препараты и др.), диетотерапия и лечение осложнений. Из лекарственной терапии нельзя исключить или заменить эти группы препаратов, т.к. каждый из них направлен на коррекцию конкретных нарушений [3].
2. Немедикаментозная — кинезитерапия (специальная техника дренажа бронхиального дерева, тренирующие упражнения, элементы спортивной активности), санаторно-курортная реабилитация. Подробно данные методы терапии описаны в специальной литературе [4, 5].

Неотъемлемой частью медикаментозного лечения во всех странах мира на протяжении последних 18 лет является специальный муколитический фермент — дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд.», Швейцария). Ученые смогли доказать, что человеческая рекомбинантная ДНаза разжижает мокроту, помещенную в пробирку (*in vitro*). В 1993 г. Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) разрешило использование дорназы альфа в качестве лекарственного средства, и препарат был зарегистрирован. На протяжении 3 лет проводились клинические исследования в 49 клиниках США, Канады и Европы, в результате которых была доказана его безопасность и эффективность. Главный вывод — дорназа альфа расщепляет внеклеточную ДНК в гнойной мокроте, нормализует ее вязко-эластические свойства и улучшает мукоцилиарный клиренс [6].

На последнем Европейском конгрессе по муковисцидозу, который проходил в Гамбурге (The 34th European Cystic Fibrosis Conference, Гамбург, 9 июня, 2011), в докладе автора С. Н. Goss было отмечено улучшение выживаемости пациентов с муковисцидозом в США за последние годы благодаря комплексной базисной терапии (рис. 1). По данным P.P. George и соавт., активное включение рекомбинантной человеческой ДНазы в базисную терапию больных муковисцидозом в 1994–1995 гг. значительно уменьшило их смертность (рис. 2). У особо тяжелых больных с показателями объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) менее 30% от должного значения медиана выживаемости увеличилась с 1,2 до 5,3 лет (рис. 3) [7].

#### Как же был получен препарат дорназа альфа?

В 1988 г. доктор Стивен Шэк, специалист по легочным заболеваниям фармацевтической компании «Дженентек Лтд.» (США), обнаружил статью, опубликованную в 50-х гг., где говорилось, что мокрота больных муковисцидозом содержит большое количество ДНК, скапливающейся в легких. Кроме того, в этой публикации упоминалось, что фермент бычьего панкреатического ДНаза, может расщеплять ДНК, что делает густую мокроту более жидкой. К сожалению, бычья панкреатическая ДНаза, которую получали из ткани поджелудочной железы коров, вызы-

Рис. 1. Выживаемость больных муковисцидозом в США

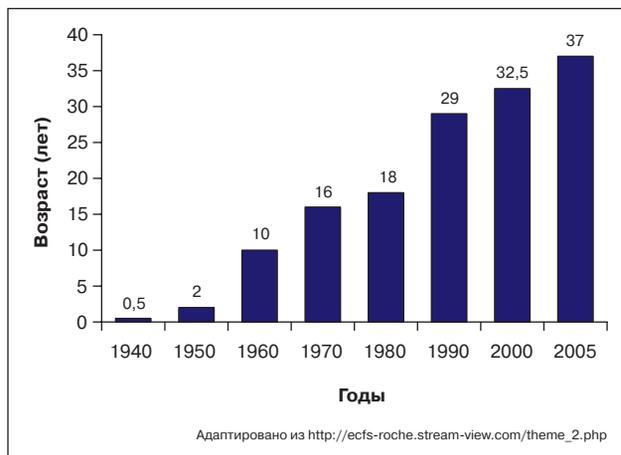
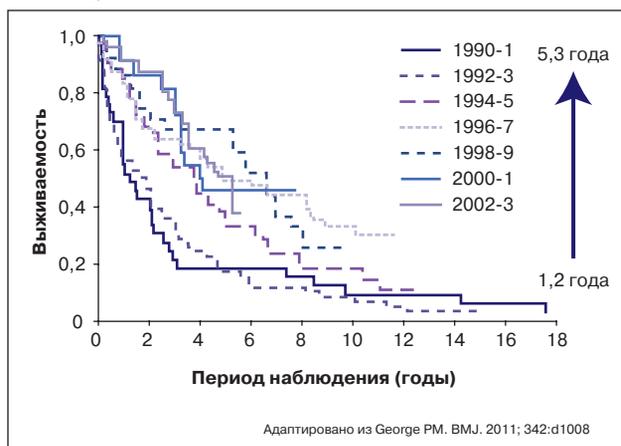


Рис. 2. Влияние дорназы альфа в составе комплексной терапии на смертность больных муковисцидозом



Примечание. Отдельные показатели статуса заболевания и методы лечения на момент вхождения в группу (представлены в % с соответствующими отношениями рисков смертности в каждой подгруппе).

Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана–Майера у тяжелых больных муковисцидозом (ОФВ<sub>1</sub> < 30% от прогнозируемого значения)



Примечание. Кривые выживаемости Каплана–Майера представлены для семи двухгодичных подгрупп с 1999 по 2003 год, отражая выживаемость до 31 декабря 2007 года.

Рис. 4. Структура дорназы альфа (ДНазы)

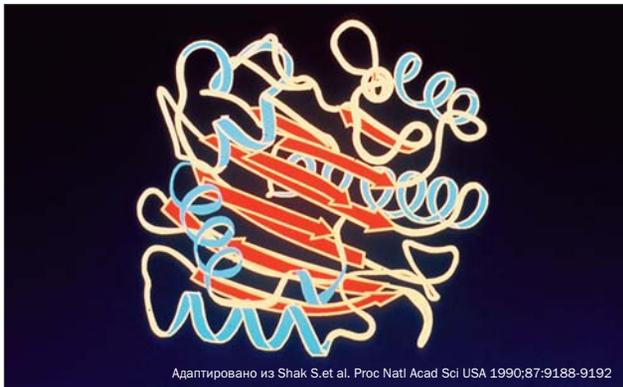


Рис. 5. Механизм комплексного действия препарата

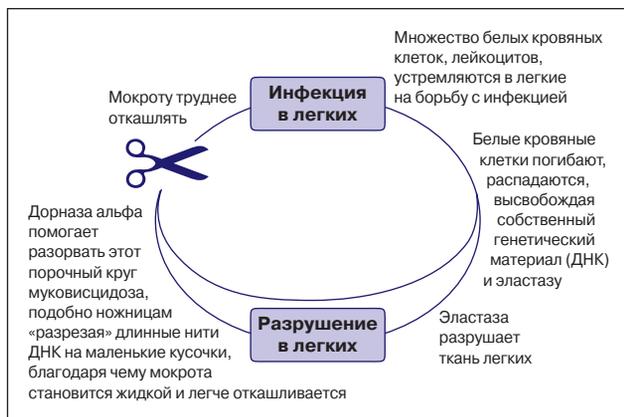


Рис. 6. Показатели ФВД (в % к должному значению) у пациента с муковисцидозом, 1986 г.р. Диагноз: «Муковисцидоз (генотип: гомозигота по мутации дельта F-508), легочно-кишечная форма, течение средней тяжести; хронический высев золотистого стафилококка»



вала у больных тяжелые аллергические реакции. Чтобы избавиться от этих негативных осложнений, доктор Стивен Шэк и его сотрудники выделили и клонировали человеческий ген, ответственный за выработку человеческой ДНазы, которую назвали дорназа альфа. Ген rhDNase был клонирован из библиотеки панкреатиче-

ской кДНК. Сам фермент синтезируется клетками китайского хомячка с внедренным в них человеческим геном rhDNase [8]. Структура полученного фермента представлена на рис. 4.

Пулмозим содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу-1, или так называемую альфа-ДНазу, которая является точной копией природного человеческого фермента ДНазы, сделанной с помощью рекомбинантной технологии и выделенной из мочи. Препарат 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.

**Механизм действия.** Дорназа альфа — международное непатентное название (Dornase alfa) — занимает особое место среди препаратов группы муколитиков [R05CB] прежде всего потому, что кроме мощного муколитического свойства препарат обладает еще дополнительно двумя клиническими эффектами: противовоспалительным и антибактериальным. Относится к группе ферментных (протеолитических) муколитиков и представляет собой особое химическое вещество, свойства которого позволяют использовать его в составе базисной терапии в постоянном режиме с момента постановки диагноза «Муковисцидоз» [9, 10].

К сожалению, некоторые врачи позиционируют данное лекарственное средство только лишь как муколитик для лечения муковисцидоза. Хотя именно суммарно три клинических эффекта и делают этот препарат незаменимым при муковисцидозе. Два других важных эффекта (противовоспалительный и антибактериальный) обеспечиваются за счет сложных биохимических реакций: снижения концентрации нейтрофильной эластазы и интерлейкина (ИЛ) 8 в мокроте; снижения процента нейтрофилов, уровня нейтрофильной эластазы и ИЛ 8 в бронхоальвеолярном лаваже; влияния на биофильм мукоидной синегнойной палочки; снижения уровня матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшения деструктивного компонента легочной ткани при воспалении (рис. 5).

Летом 1997 г. рекомбинантная человеческая ДНаза была зарегистрирована в России, а уже осенью того же года ее получили первые пациенты с муковисцидозом в РФ.

Мы наблюдали одного пациента 1986 г.р., который имел возможность получать дорназу альфа с 1994 г. (с возраста 8 лет); таким образом, в настоящее время он получает препарат более 17 лет [11]. Это наблюдение считается самым длительным примером терапии дорназой альфа в России. В течение последнего года применяется по 2 ампулы (5 мг) сразу в одну ингаляцию (ингалятор мембранного типа). Со слов пациента, облегчение дыхания наступает сразу во время ингаляции, после чего при дренаже мокрота отходит легко, в большом количестве. Пациент ведет активный образ жизни, работает, занимается спортом. Несмотря на то, что заболевание протекает с обострениями, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) на протяжении многих лет держатся на одном уровне, практически в пределах нормальных значений (рис. 6).

Нами проведены наблюдения за группой больных муковисцидозом в течение 1 года, которые получали ингаляционную муколитическую терапию дорназой альфа (1 ингаляция в день по 2,5 мг). Несмотря на обостре-

ния бронхолегочного процесса (1 или 2 раза в год), у этих пациентов отмечалось повышение индивидуальной пикфлоуметрии ( $p < 0,05$ ), а также достоверно увеличились показатели форсированной жизненной емкости легких ( $p < 0,05$ ) с 70% до практически нормальных значений — 82%, что для больного муковисцидозом имеет большое значение (рис. 7).

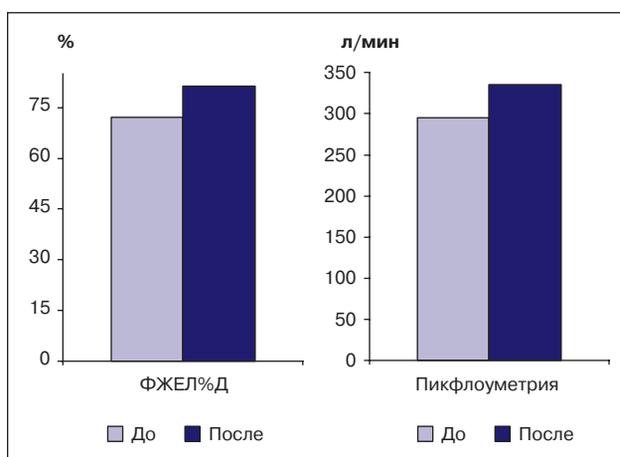
По данным профессора О. Ф. Лукиной (2003), 2 нед терапии с использованием ингаляций препарата в традиционной дозировке оказывали положительный клинический эффект, что достоверно подтверждалось функциональными исследованиями легких (рис. 8). Анализировались не только общепринятые показатели функции внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких и  $ОФВ_1$ , но и показатели проходимости периферических дыхательных путей: МОС 25, 50 и 75. Было показано, что именно на уровне периферических отделов дыхательных путей отмечалась положительная динамика, восстанавливалась их проходимость. Это очень важно при муковисцидозе, т. к. проблема данного заболевания заключается, прежде всего, в обструкции мелких дыхательных путей.

Нами наблюдалась пациентка 14 лет с диагнозом: «Врожденный иммунодефицит, хронический диффузный бронхит, хронический высев синегнойной палочки». На протяжении многих лет девочка получала заместительную терапию иммуноглобулинами, а также массивную антибактериальную терапию по поводу частых обострений бронхолегочного процесса. К сожалению, состояние пациентки было не стабильное, показатели функции внешнего дыхания неуклонно падали, обострения носили агрессивный и тяжелый характер с выделением большого количества гнойной мокроты. В одну из госпитализаций была использована ингаляционная терапия дорназой альфа в течение двух нед (рис. 9). На фоне терапии было отмечено значительное улучшение не только самочувствия ребенка, но и функциональных показателей ( $ОФВ_1$  практически увеличился в 2 раза,  $p < 0,05$ ).

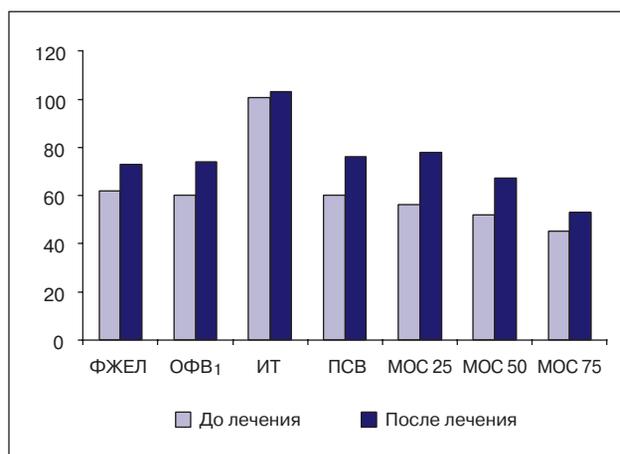
**Отмечается ли так называемый «синдром отмены» в терапии дорназой альфа?** Наши наблюдения показали, что после отмены препарата через 7–10 дней наступает «синдром отмены»: ухудшается самочувствие, нарушается дыхание, увеличивается количество мокроты и затрудняется ее эвакуация [11]. Как только терапия возобновляется, показатели ФВД улучшаются. Мы наблюдали пациента в возрасте 16 лет с муковисцидозом, который в силу обстоятельств не проводил ингаляции дорназой альфа в течение 20 дней. Поступил в клинику в тяжелом состоянии, с выраженными признаками обострения бронхолегочного процесса, явлениями мукостаза, нарушением проходимости периферических бронхов (в т. ч. МОС 75 составляла 42%). Уже через 6 дней терапии общее состояние значительно улучшилось, нормализовались показатели ФВД (рис. 10).

При муковисцидозе верхние дыхательные пути всегда вовлекаются в патологический процесс воспаления. Хронический пансинусит, в т. ч. полипозный, является проявлением основного заболевания и встречается у детей более чем в 80% случаев. К сожалению, это важное обстоятельство педиатры часто игнорируют и оставляют право принятия решения ЛОР-специалистам. Однако многолетний опыт отечественных и зарубежных специалистов показал, что своевременная консервативная терапия этих состояний является не только эффективной, но и профилактической мерой в плане хирургического вмешательства [12, 13]. С этой целью применяется еще 1 ингаляция дорназой альфа (2,5 мг) с помощью компрессионного инга-

**Рис. 7.** Функциональные показатели детей с муковисцидозом на фоне терапии дорназой альфа (наблюдение в течение 1 года)



**Рис. 8.** Динамика показателей функции внешнего дыхания при лечении дорназой альфа у детей с хроническими заболеваниями легких (2 нед терапии)

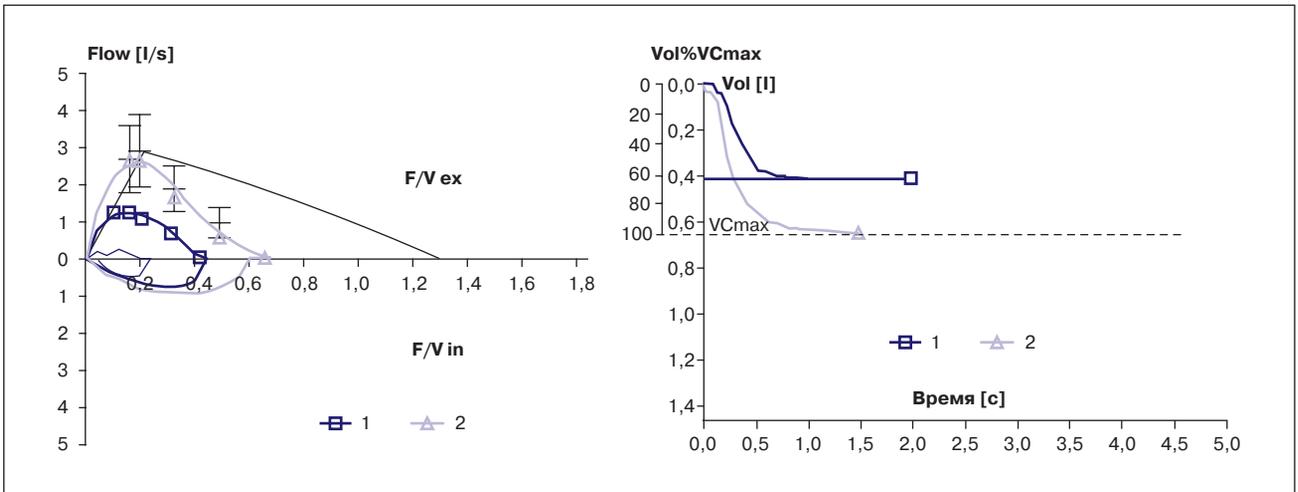


*Примечание.* ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких;  $ОФВ_1$  — объем форсированного выдоха за первую секунду; ИТ — индекс Тиффно; ПСВ — пиковая скорость выдоха; МОС — мгновенная объемная скорость выдоха.

лятора «ПАРИ Синус» [14, 15]. Объективными критериями улучшения проходимости носовых путей в нашем исследовании служили показатели риноманометрии, которая оценивает суммарный и воздушный потоки через каждый носовой ход (рис. 11) [14].

Особое значение ингаляционная муколитическая терапия имеет в лечении детей в возрасте младше 5 лет. Эффективность и безопасность препарата была доказана многими исследователями [16]. Терапия маленьких детей представляет большие трудности не только в плане подбора препаратов, но и с психологической точки зрения. Следует также учитывать анатомо-физиологические особенности детского организма: кашлевой (защитный) рефлекс несовершенен (окончательно формируется к 5–6 годам), вентиляционные коллатерали не сформированы, диаметры бронхиол очень маленькие (1 мм и менее). Проведение эффективного дренажа бронхиального дерева невозможно, методы кинезитерапии ограничены. Между тем, уже у плодов с муковисцидозом в легких было обнаружено достоверное повышение уровня провоспалительных белков [17]. А у детей с муковисци-

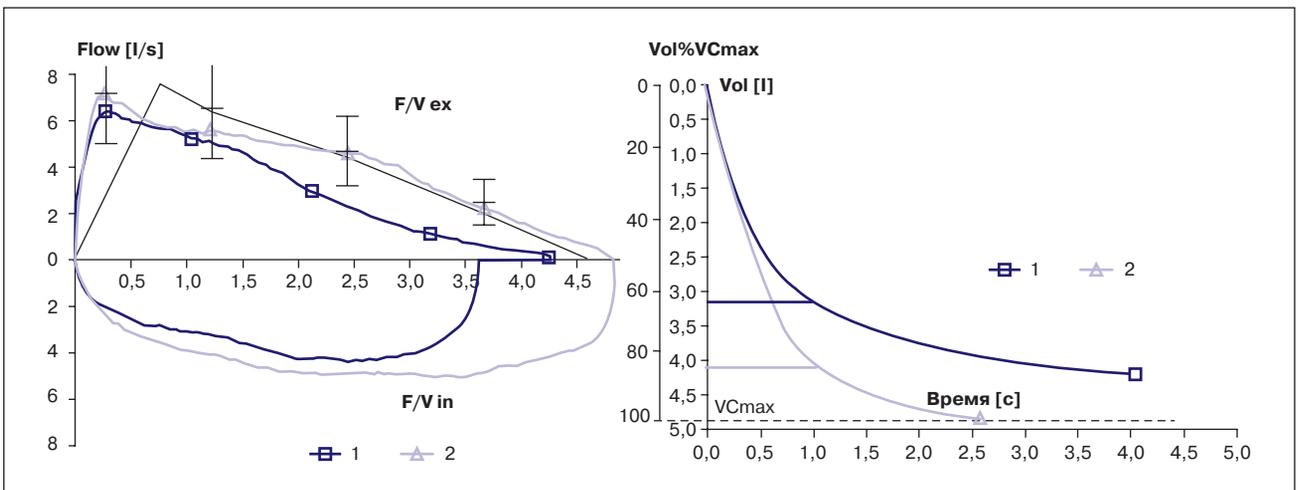
**Рис. 9.** Динамика функции внешнего дыхания на фоне терапии дорназой альфа у пациентки с врожденным иммунодефицитным состоянием



Показатели	Значения 1	% должного	Значения 2	% должного	% 2/1
ФЖЕЛ	0,42	<b>32,2</b>	0,66	<b>50,5</b>	156,8
ОФВ <sub>1</sub>	0,42	<b>37,0</b>	0,66	<b>58,1</b>	156,8
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	100	116,5	100	116,5	100
ПОС	1,24	42,6	2,63	90,6	212,8
МОС 25	1,24	45,9	2,63	97,6	212,8
МОС 50	1,08	56,9	1,64	86,5	152,1
МОС 75	0,67	69,8	0,54	56,3	80,7
Дата	16 ноября		30 ноября		

Примечание. Здесь и на рис. 10: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — индекс Генслера; ПОС — пиковая объемная скорость выдоха; МОС — мгновенная объемная скорость выдоха.

**Рис. 10.** Динамика функции внешнего дыхания на фоне недельного применения рекомбинантной человеческой ДНазы у пациента с муковисцидозом



Показатели	Значения 1	% должного	Значения 2	% должного	% 2/1
ФЖЕЛ	4,26	<b>92,9*</b>	4,90	<b>106,6</b>	114,8
ОФВ <sub>1</sub>	3,17	<b>83,6</b>	4,11	<b>108,3</b>	129,6
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	74,32	89,2	83,9	100,7	112,9
ПОС	6,42	84,3	7,28	95,6	113,4
МОС 25	5,19	79,4	5,59	85,5	107,8
МОС 50	2,88	62,0	4,51	97,3	157,0
МОС 75	1,01	<b>42,2</b>	2,11	<b>87,8</b>	208,3
Дата	18 сентября		24 сентября		

Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!



## Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания<sup>1</sup>
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей<sup>1</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>2</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*<sup>3</sup>

**Показания:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, врожденный порок развития легких у детей, хронические пневмонии, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период кормления грудью. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. **Условия хранения:** Список Б. Хранить при температуре 2-8°С, в защищенном от света и недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Пульмозим.** РУ П N014614/01 от 23.08.2010.

<sup>1</sup> J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820

<sup>2</sup> K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725

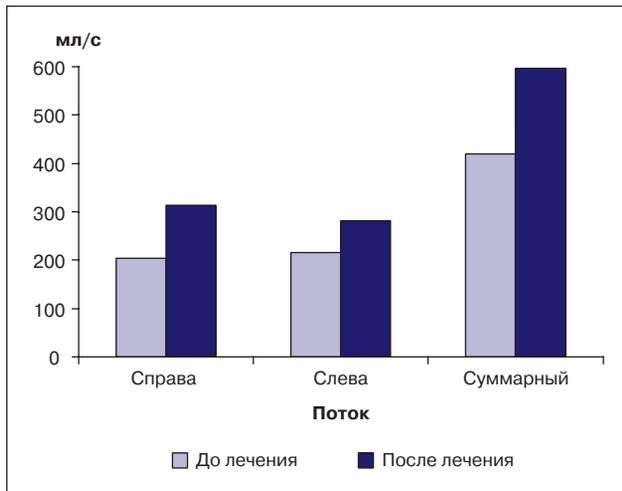
<sup>3</sup> Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



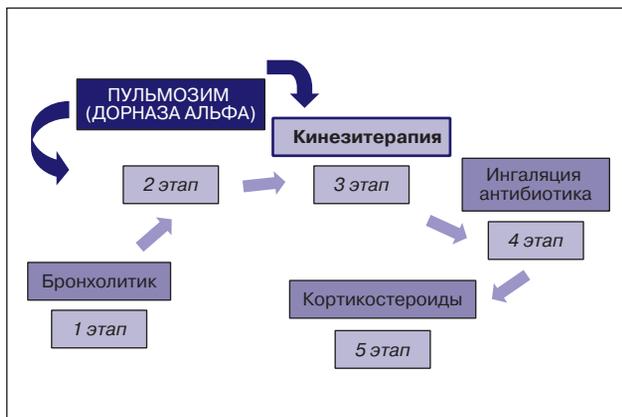
ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хосфманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



**Рис. 11.** Показатели риноманометрии у пациента в возрасте 7 лет (до и после лечения дорназой альфа)



**Рис. 12.** Этапы проведения кинезитерапии



дозом в возрасте младше 6 мес даже в случае отсутствия клинических признаков бактериального воспаления в легких были выявлены признаки воспалительной реакции: высокий уровень ИЛ 8, повышенная активность нейтрофильной эластазы [18]. Поэтому при муковисцидозе важно, чтобы диагноз был поставлен как можно раньше, чтобы сразу начать базисную терапию, в первую очередь к ней относится ингаляция дорназой альфа. В данном случае дорназа альфа назначается не только с лечебной целью, но и с профилактической. Чем раньше начата терапия, тем лучше прогноз. В связи с введением в России в 2006 г. Национальной программы по скринингу муковисцидоза детей младшего возраста с таким диагнозом становится больше, показания к назначению рекомбинантной человеческой ДНазы расширяются. С 2008 г. в инструкции по медицинскому применению препарата отсутствуют возрастные противопоказания.

Из муколитиков протеолитического ферментного происхождения, разрешенных сегодня для терапии, возможно применение только дорназы альфа. Такие ферменты, как трипсин, химотрипсин, сегодня не используют. Лечебный эффект от их применения минимален в сравнении с выраженными опасными побочными реакциями в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций.

При муковисцидозе из неферментных муколитиков применяются производные N-ацетилцистеина, амброк-

сола гидрохлорида и карбоцистеина. Обычный физиологический (0,9% NaCl) или гипертонический растворы (5–7% NaCl) также обладают разжижающим эффектом. Но в отличие от последних дорназа альфа имеет другую химическую формулу и, соответственно, другие точки приложения; обладает комплексным действием, что отличает ее от всех других лекарственных средств высокой эффективности, применяемых при муковисцидозе.

Стандартная доза для одной ингаляции обычно составляет 1 однократная ампула (2500 ед = 2,5 мг) — 1 раз в сут (иногда у взрослых в тяжелых случаях — 2 раза в день) через специальный компрессорный небулайзер. Все содержимое одной ампулы следует перелить в емкость небулайзера. Для проведения ингаляций с помощью ингалятора «ПАРИ Синус» потребуется дополнительно еще одна ампула в день.

Проводить ингаляции следует только с помощью джет-небулайзеров типа «ПАРИ Мастер», «ПАРИ Турбо Бой (N, S и SX)», «ПАРИ Юниор Бой (N и S)», «ПАРИ Синус», с распылителями типа ЛЛ, ЛЦ или ЛЦ СПРИНТ, а также можно использовать электронный небулайзер мембранного типа «PARI eFlow@rapid» (инновационная система). Доказано, что в биохимически неизменном виде в организм больного можно доставить дорназу альфа с помощью этих приборов. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения дорназы альфа, поскольку они могут инактивировать препарат или вызвать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

Препарат хорошо совместим с другими медикаментами, что является неизбежным в комплексном лечении, например с антибиотиками, бронходилататорами, глюкокортикоидами, анальгетиками и другими муколитиками.

Особое внимание следует обратить на то, что большим муковисцидозом противопоказаны любые средства, подавляющие кашель (в частности, препараты с добавлением кодеина), которые способствуют нарастанию мукостаза, утяжеляют течение заболевания с развитием осложнений. Поэтому дорназу альфа нельзя назначать одновременно с противокашлевыми препаратами.

По нашим данным, нежелательные явления, приведшие к полному прекращению ингаляционной муколитической терапии протеолитическим ферментом, наблюдались редко, что согласуется с мнением коллег [10, 11]. Обычно это незначительные явления фарингита и изменение голоса, иногда ларингит и кожная сыпь (с зудом или без него).

#### От чего зависит эффективность дорназы альфа?

Для того чтобы препарат был максимально эффективным, необходимо соблюдать все этапы кинезитерапии, правильную технику ингаляции, а также в обязательном порядке обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева с помощью специальных дыхательных упражнений, вибромассажа, откашливания (методы кинезитерапии) (рис. 12) [4, 5]. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения применение препарата можно продолжать без какого-либо риска для больного.

**Как правильно принимать дорназу альфа?** Обычно стандартная доза составляет 2,5 мг (2,5 мл раствора в 1 ампуле) 1 или 2 раза в день. Следует соблюдать следующие правила:

- принимать препарат постоянно и ежедневно;
- ингаляцию проводить в одно и то же время суток, желательно после легкого откашливания;
- применять компрессионный или мембранный ингаляторы;
- препарат нельзя ни с чем смешивать в небулайзере;

- соблюдать условия хранения (хранить в холодильнике);
- использовать сразу после вскрытия ампулы;
- перед ингаляцией лекарство не следует нагревать;
- интервал между ингаляциями с антибиотиком (или другим лекарственным средством) должен составлять не менее 2–3 ч.

Средний возраст пациентов с муковисцидозом неуклонно увеличивается не только за рубежом (более 40 лет), но и в России (более 20 лет). В связи с этим изменились задачи педиатра и терапевта: необходимо не только вовремя поставить правильный диагноз, но и подобрать эффективную базисную терапию, благодаря которой пациент будет хорошо себя чувствовать, больше времени проводить дома в семье, за учебной и рабочей, и меньше в стационаре. При адекватной базисной терапии сегодня качество жизни таких пациентов довольно хорошее, они ведут активный образ жизни, создают семьи, полностью социально адаптированы и полезны для общества.

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в области понимания патофизиологических основ и генетики муковисцидоза, разработаны современные стандарты эффективного лечения, физической и психологической реабилитации этих больных и программы их социальной адаптации [1, 3]. Частым заблуждением врачей, которые наблюдают больных МВ, самих пациентов и их родителей является мнение, что для хорошего самочувствия и контроля над заболеванием достаточно только принимать одну таблетку и делать одну ингаляцию,

занимая пассивную позицию, и можно достичь положительных результатов [19]. Но, к сожалению, законы пульмонологии это опровергают [20–22].

Таким образом, Пульмозим прочно вошел в арсенал лекарственных средств, применяемых при муковисцидозе (входит в программу «7 нозологий»). На сегодняшний день он не имеет аналогов по своим химическим свойствам и воздействию на организм больного. Препарат доказал свою высокую эффективность и безопасность и более 15 лет используется у больных муковисцидозом в России. В составе базисной терапии при муковисцидозе он выполняет важную роль не только в качестве мощного муколитического, но и противовоспалительного и антибактериального средства. Исследования убеждают в необходимости раннего и активного применения дорназы альфа. Препарат безопасен у детей самого младшего возраста. Его целесообразно назначать сразу при постановке диагноза «Муковисцидоз» с профилактической и лечебной целью хронического бронхита и хронического полипозного пансинусита. Лечебный эффект препарата зависит от строгого соблюдения правил его использования, а постоянный прием в сочетании с кинезитерапией и другими лекарственными средствами базисной терапии позволяет пациенту с муковисцидозом вести активный образ жизни, длительно сохраняя стабильную функцию дыхания. Комплексная терапия обеспечивает хорошее самочувствие, уменьшает число обострений бронхолегочного процесса и число госпитализаций, значительно повышая качество жизни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. *Медицинская генетика*. 2004; 9: 398–412.
2. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и соавт. Мукополисахаридоз II типа. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (3): 66–68.
3. Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (6): 44–50.
4. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. М.: Издательский дом «Академия». 2006. 304 с.
5. Симонова О.И. Кинезитерапия при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 2: 55–56.
6. Shah P., Conway S., Scott S. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J. Respiration*. 2001; 68: 160–164.
7. George P.M., Banya W., Pareek N. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011; 342: d1008.
8. Shak S., Capon D.J., Hellmiss R. et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87: 9188–9192.
9. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и соавт. Мукоактивная терапия / под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Издательский дом «Атмосфера». 2006. 104–124 с.
10. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (2): 26–32.
11. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Опыт длительного применения нового муколитического препарата «Пульмозим» у больных муковисцидозом. *Терапевтический архив*. 2001; 1: 55–58.
12. Mainz J.G., Koitchev A. et al. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibrosis*. 2009; 8: 10–14.
13. Ramsey B., Richardson M. et al. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 547–552.
14. Ушакова С.Г., Белавина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (5): 72–79.
15. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И. Современные возможности эффективного консервативного лечения хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2011; 90 (5): 96–101.
16. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. *Автореф. дис. канд. мед. наук*. Москва. 2004. С. 23.
17. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L. et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (4): 304–308.
18. Berger M., Sorensen R.U., Tosi M.F. et al. Complement receptor expression on neutrophils at an inflammatory site the pseudomonas-infected lung in cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1303–1313.
19. Симонова О.И. Психологические особенности у детей с муковисцидозом. *Детский доктор*. 1999; 5: 24–28.
20. Симонова О.И. Важная составляющая базисной терапии при муковисцидозе у детей: Пульмозим (дорназа альфа). *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (5): 122–126.
21. Симонова О.И. Возможности применения дорназы альфа в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (4): 145–152.
22. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Дорназа альфа (Пульмозим) в комплексном лечении бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Фарматека*. 2011; 11: 48–51.