

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Важная составляющая базисной терапии при муковисцидозе у детей: дорназа альфа

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 05.10.2011 г., принята к печати: 15.10.2011 г.

В базисной терапии муковисцидоза дорназа альфа играет важную роль, обладая тремя клиническими эффектами — мощным муколитическим, противовоспалительным и антибактериальным. Раннее включение препарата и его постоянный прием в составе комплексной базисной терапии позволяет пациентам с муковисцидозом вести активный образ жизни, с редкими обострениями болезни, длительными ремиссиями, стабильной функцией внешнего дыхания. Для купирования симптомов препарат целесообразно назначать сразу при постановке диагноза «Муковисцидоз» с профилактической и лечебной целью хронического бронхита и хронического полипозного пансинусита. Эффективность дорназы альфа зависит от строгого соблюдения правил ее использования.

Ключевые слова: муковисцидоз, хронические бронхолегочные заболевания, мукостаз, дети, хронический пансинусит, полипы носа, базисная терапия, дорназа альфа, правила применения препарата, небулайзерная терапия.

122

Муковисцидоз (МВ) в настоящее время становится во всем мире не педиатрической, а терапевтической проблемой. Все больше пациентов благополучно доживают до возраста 18 лет и переходят под наблюдение во взрослую сеть — к терапевту. В связи с этим изменяются и задачи педиатра: необходимо не только вовремя поставить правильный диагноз, но и подобрать эффективную базисную терапию, благодаря которой ребенок будет хорошо себя чувствовать, больше времени проводить дома и в школе, меньше — в больнице; сможет вести активный образ жизни и быть социально полноценным членом нашего общества.

За последние годы достигнуты значительные успехи не только в области понимания патофизиологических

основ и генетики муковисцидоза, но и разработаны современные стандарты эффективного лечения [1, 2]. До 5–15% больных специализированного стационара пульмонологического профиля в Европе составляют пациенты с муковисцидозом.

Комплекс базисной терапии для больного МВ можно разделить на две составляющие части, каждая из которой важна и незаменима.

1. Лекарственная терапия — заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, антибактериальная терапия, муколитическая терапия, бронхолитическая терапия, применение гепатотропных препаратов, витаминотерапия, лечение осложнений и симптоматическая терапия.

O.I. Simonova

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

An important component of basic therapy in cystic fibrosis (mucoviscidosis) in children: dornase alfa

Dornase alpha plays an important role in the basic treatment of cystic fibrosis, having three clinical effects: powerful mucolytic, anti-inflammatory and antibacterial. Early drug inclusion and its permanent administration in the basic therapy allows patients with cystic fibrosis to have an active life, with occasional illness recrudescence, long-lasting remissions, stable function of external respiration. The drug is appropriate to prescribe as preventive and curative for chronic bronchitis and chronic polypoid pansinusitis immediately if the diagnosis of «Cystic fibrosis» is established. The effectiveness of dornase alfa depends on strict adherence to the rules of its use.

Key words: cystic fibrosis, chronic bronchopulmonary disease, mukostasis, children, chronic pansinusitis, nasal polyps, basic therapy, dornase alfa, the rules of administration, inhalation therapy.

2. Немедикаментозное лечение — кинезитерапия (специальная техника дренажа бронхиального дерева, тренирующие упражнения, элементы спортивной активности), диетотерапия, санаторно-курортная реабилитация. Подробно данные методы терапии описаны в специальной литературе [1–3].

Частым заблуждением врачей, которые наблюдают больных МВ, самих пациентов и их родителей является мнение, что для хорошего самочувствия, контроля болезни и достижения положительных результатов в течение болезни достаточно только принимать одну таблетку и делать одну ингаляцию, занимая пассивную позицию. К сожалению, законы пульмонологии это опровергают.

В основе муковисцидоза, какой бы формы и тяжести течения он ни был, лежит мукостаз — скопление очень вязкой слизи во всех протоках экзокринных желез: в бронхолегочной системе, печени, кишечнике, поджелудочной железе, половых и потовых железах. Мукостаз — патофизиологическое явление, которое развивается вследствие сложных компонентов.

В норме, при обычном состоянии, клиренс слизи представляет собой особый природный защитный механизм, когда в момент респираторного эпизода вырабатываемая в большом количестве слизь адсорбирует в себя вирусы, бактерии и другие инородные частицы с последующим удалением из дыхательных путей при чихании и кашле. Нормальные реологические характеристики слизи обеспечивают эффективную работу реснитчатого эпителия дыхательных путей. Такую ситуацию можно расценивать как позитивный момент [2, 4].

Однако, когда вязкой слизи скапливается много, и она застаивается длительное время в дыхательных путях, нарушаются физиологические механизмы ее эвакуации, блокируется работа реснитчатого аппарата и развивается мукостаз. Через некоторое время присоединяется вторичная микрофлора, и процесс переходит в хроническую стадию. Это явление усугубляет длительный отек слизистой оболочки бронхов и постоянный бронхоспазм. Продукция вязкого секрета увеличивается еще больше. При муковисцидозе стенки мелких бронхов утолщаются в три раза (это больше, чем при хроническом бронхите у курильщиков!). Быстро формируются диффузный пневмофиброз и участки пневмосклероза. Таким образом развивается так называемый порочный круг поражения легкого при хроническом бронхолегочном процессе: мукостаз — обструкция дыхательных путей — колонизация бактериями слизистой оболочки дыхательных путей — хроническое воспаление — мукостаз [5].

У больных с различными заболеваниями легких разная степень проявления мукостаза. Максимально это явление представлено при муковисцидозе: мокрота очень вязкая, трудно отделяется при кашле и дренаже. При отсутствии адекватного дренажа мокрота скапливается в дыхательных путях годами, создавая постоянный резервуар для очага инфекции. Вязкая слизь в виде плотных пробок порой полностью obturiрует дыхательные пути,

блокируя полноценную вентиляцию, газообмен и кровообращение в легких. Чем больше объема легочной ткани выключено из газообмена из-за мукостаза, тем степень дыхательной недостаточности у больного более выражена [3, 5].

При муковисцидозе важно быстро поставить правильный диагноз. Чем раньше начинается лечение, тем лучше прогноз. Но если заболевание проявилось в раннем возрасте, значит протекать оно будет тяжелее и агрессивней (педиатрам следует помнить, что у таких детей патологические изменения выражены ярче). Кашлевой (защитный) рефлекс несовершенен, вентиляционные коллатерали не сформированы, диаметры бронхиол очень маленькие (1 мм и менее!). Лечение маленьких детей представляет большие трудности не только в плане подбора препаратов, но и с психологической точки зрения.

Следует понимать, что комплекс медикаментозной терапии должен состоять из разнонаправленных лекарственных средств, которые необходимо принимать одновременно. Лекарственные препараты и их дозы подбираются индивидуально в зависимости от возраста больного и степени проявления болезни. Одним лекарством в данной ситуации не обойтись.

Параллельно необходимо осуществлять мероприятия по очищению бронхиального дерева от вязкой и инфицированной мокроты, иначе ее скопление приведет к возникновению порочного круга: мукостаз — воспаление — инфицирование. Разорвать это звено возможно только с помощью кинезитерапии.

При неблагоприятном течении болезни самочувствие ребенка страдает: нарастает психологический дискомфорт; становится проблематичным общение со сверстниками, посещение школы и вуза, возникает множество проблем. Качество жизни таких пациентов значительно ухудшается [6]. Инвалидизация ребенка с МВ происходит очень быстро, у некоторых больных процессы пневмофиброза формируются практически с рождения. Этому способствуют особенности развития детского организма: узость дыхательных путей, меньший объем гладкой мускулатуры, несовершенная коллатеральная вентиляция, гиперплазия железистой ткани, крайне вязкий бронхиальный секрет, несовершенство кашлевого рефлекса и сложности проведения дренажа у пациентов в младшей группе [7].

Борьба с мукостазом является ведущим звеном в комплексной терапии МВ: прежде всего, это муколитическая терапия и кинезитерапия.

При муковисцидозе из неферментных муколитиков применяются производные N-ацетилцистеина, амброксола гидрохлорида и карбоцистеина. Обычный физиологический (0,9% NaCl) или гипертонический (5–7% NaCl) растворы обладают также хорошим разжижающим эффектом.

Из муколитиков протеолитического ферментного происхождения для терапии МВ разрешена только дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Такие ферменты, как трипсин, химотрипсин, уже не используются, поскольку лечебный эффект от их

применения минимален в сравнении с выраженными опасными побочными реакциями (легочные кровотечения и кровохаркание, бронхоспазм, аллергические реакции).

Дорназа альфа занимает особое место среди препаратов группы муколитиков [R05CB]: кроме мощного муколитического свойства обладает двумя важными клиническими эффектами: противовоспалительным и антибактериальным. Препарат представляет особое химическое вещество и относится к ферментным (протеолитическим) муколитикам [4, 8], что и является основанием для его применения в качестве базисной терапии в постоянном режиме с момента постановки диагноза «Муковисцидоз».

К сожалению, встречаются ситуации, когда врачи, назначая дорназу альфа только лишь как муколитик, после получения хорошего разжижающего эффекта через несколько дней отменяют препарат, тем самым исключая его противовоспалительное и антибактериальное воздействие. Ошибочно не назначать дорназу альфа при изолированной кишечной форме МВ. Во-первых, изолированных форм при МВ не бывает. Патологические процессы на слизистой оболочке бронхиального дерева развиваются при МВ рано, задолго до появления респираторных симптомов и жалоб. Во-вторых, чем раньше начинают проводить профилактические мероприятия, тем меньше развивается осложнений. В-третьих, при МВ всегда присутствует хронический пансинусит, вплоть до развития полипов, поэтому раннее назначение дорназы альфа также важно для профилактики его обострений. В-четвертых, максимальный клинический эффект от терапии препаратом наступает через 1 мес непрерывного приема, поэтому оценивать его действие следует не раньше этого срока (и не торопиться его отменять!).

Хроническое воспаление в бронхолегочной системе при МВ характеризуется истощением перилимфатического слоя жидкости в клетках эпителия бронхов, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта с задержкой густой и вязкой мокроты, которая в последующем заселяется патогенными микроорганизмами [9, 10]. Хроническая бактериальная инфекция сопровождается массивной воспалительной реакцией с доминированием нейтрофилов, высокими концентрациями провоспалительного цитокина — интерлейкина (IL) 8 и высвобождением из гранул нейтрофилов таких ферментов, как эластаза и миелопероксидаза [11]. Нейтрофилы разрушаются с высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК. У больных МВ бронхиальное отделяемое содержит от 3 до 15 мг ДНК в 1 мл мокроты. Наличие хронической колонизации патогенными бактериями и хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей с выраженным преобладанием нейтрофилов было доказано путем исследования бронхоальвеолярных промывных вод у подавляющего числа больных детей разного возраста (в том числе младше 6 мес) и взрослых даже с легким течением МВ и нормальной функцией внешнего дыхания. Результаты 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, вновь в ответ выбрасывается огромное количество нейтрофилов и образуется еще большее количество ДНК [12, 13]. Развивается порочный круг, разорвать который возможно, только расщепив ДНК, тем самым понизив вязкость мокроты. Этим свойством и обладает дорназа альфа. Она 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. Это еще одна причина назначать дорназу альфа как можно раньше.

Противовоспалительное и антибактериальное действие дорназы альфа основано на снижении концентрации эластазы и IL 8 в мокроте; уменьшении доли нейтрофилов, уровня нейтрофильной эластазы и IL 8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа; влиянии на биофильм мукоидной синегнойной палочки; понижении уровня матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшении деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [14, 15].

Дорназа альфа успешно применяется с 1994 г. в США и сейчас выпускается в количествах, достаточных для потребностей всех больных МВ [7, 8]. Препарат одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в качестве лекарственного препарата.

Дорназа альфа содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу I, или так называемую альфа-ДНКазу (точную копию природного человеческого фермента ДНКазы), полученную с помощью рекомбинантной технологии. 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 равна 1 мг/мл. Указанная концентрация белка исходит только из содержания безводного полипептида и не включает весового количества содержащихся в растворе углеводов или фосфатов.

Так как дорназа альфа является ферментом, необходимо строго соблюдать правила его использования! Важно помнить, что препарат представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должен разводиться или смешиваться с другими лекарственными средствами или растворами в емкости небулайзера: смешивание может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям дорназы альфа или другого компонента смеси. Наибольшего и стабильного эффекта удастся достичь только при постоянном ежедневном применении препарата и регулярном проведении кинезитерапии. Оптимальное время суток для проведения ингаляций 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 [3, 7].

Стандартная доза для одной ингаляции обычно составляет 2500 ЕД (2,5 мг) препарата (1 однократная ампула) 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 методики ПАРИ Синус потребуются дополнительно еще одна ампула в день.

Ограничений по возрасту для применения препарата нет. При необходимости терапию дорназой альфа можно начинать ребенку с рождения.

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 с помощью этих приборов можно доставить препарат в организм больного в биохимически неизменном виде. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения Пульмозима, поскольку они могут инактивировать препарат или вызвать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

Эффективность и безопасность терапии дорназой альфа доказывается длительными наблюдениями за больными как в нашей стране, так и за рубежом [14, 16, 17].

На последнем Европейском конгрессе по муковисцидозу, который проходил в Гамбурге (2011), было отмечено улучшение выживаемости пациентов с МВ в США за последние годы, благодаря комплексной базисной терапии (рис. 1). Активное включение дорназой альфа в базисную терапию больных МВ в 1995 г. наряду с ингаляциями антибиотиков значительно уменьшило смертность таких пациентов (рис. 2). У особо тяжелых больных с показателями объема форсированного выдоха за 1 с менее 30% выживаемость увеличилась с 1,2 до 5,3 лет на фоне активной терапии дорназой альфа и ингаляций тобрамицина (рис. 3) [18].

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

Особое внимание следует обратить на то, что больным муковисцидозом противопоказаны любые средства, подавляющие кашель (в частности, препараты с добавлением кодеина), которые усугубляют мукостаз, утяжеляют течение болезни с развитием осложнений.

По нашим данным, нежелательные реакции (незначительные явления фарингита и изменение голоса, иногда ларингит и кожная сыпь с зудом или без него), приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались редко, что согласуется с результатами других исследований [8, 13].

Необходимо соблюдать правильную технику ингаляции препаратом и в обязательном порядке обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева с помо-

Рис. 1. Выживаемость больных муковисцидозом в США

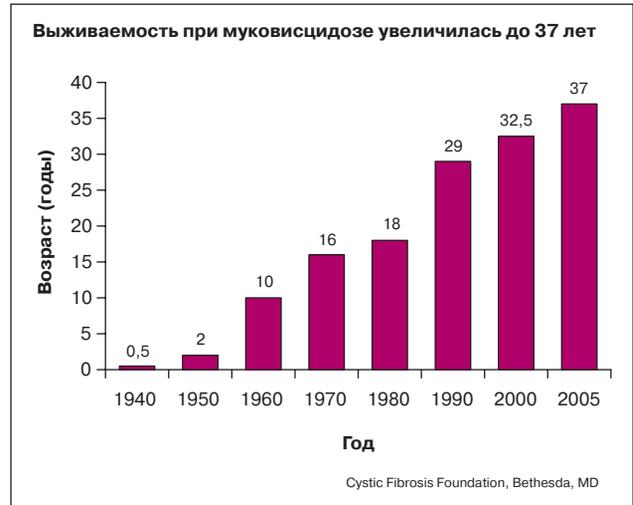


Рис. 2. Влияние дорназой альфа в составе комплексной терапии на смертность больных муковисцидозом в США

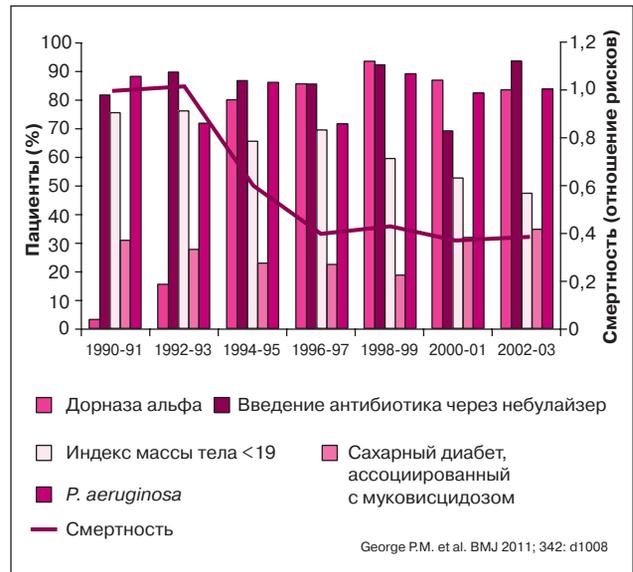
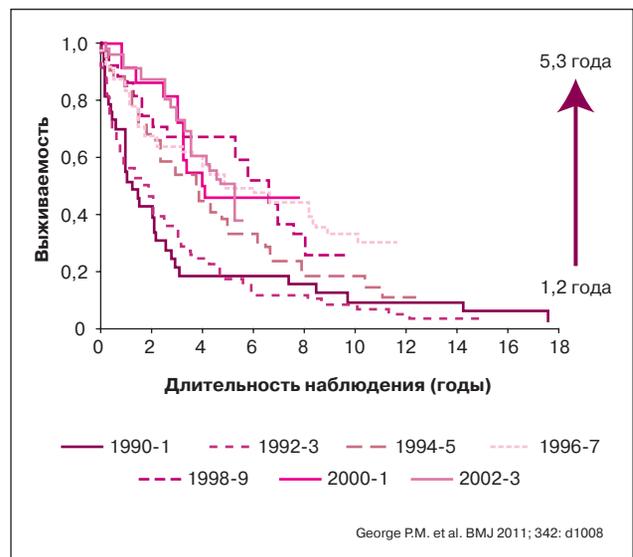


Рис. 3. Выживаемость тяжелых больных муковисцидозом на фоне терапии дорназой альфа и тобрамицином (кривые выживаемости Каплан-Мейер)



стью специальных дыхательных упражнений, вибромассажа, откашливания (методы кинезитерапии) [3, 5, 7]. При обострении инфекций дыхательных путей применение дорназы альфа можно продолжать без какого-либо риска для больного.

Препарат оказывает выраженное терапевтическое воздействие в консервативной терапии хронического полипозного синусита у больных МВ [19–22]. С этой целью следует использовать дополнительно еще 1 ампулу (2,5 мг) для ингаляции с помощью прибора ПАРИ Синус [23].

Таким образом, Пульмозим выполняет важную роль в базисной терапии больных муковисцидозом, не только в качестве мощного муколитического, но и противовоспалительного и антибактериального средства. Его

целесообразно назначать сразу после постановки диагноза «Муковисцидоз» с целью профилактики и лечения хронического бронхита и хронического полипозного пансинусита. Лечебный эффект препарата зависит от строгого соблюдения правил по его использованию. Постоянный прием дорназы альфа 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 больному хорошее самочувствие, уменьшение обострений бронхолегочного процесса, а также числа госпитализаций; значительно повышает качество жизни пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе // Медицинская генетика. — 2004; 9: 398–412.
- Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра // Педиатрическая фармакология. — 2006; 3 (6): 44–50.
- 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.
- Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия / под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2006. — С. 104–124.
- Симонова О.И. Кинезитерапия при муковисцидозе у детей // Российский педиатрический журнал. — 2008; 2: 55–56.
- Симонова О.И. Психологические особенности у детей с муковисцидозом // Детский доктор. — 1999; 5: 24–28.
- Симонова О.И. Возможности применения дорназы альфа в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. — 2011; 10 (4): 145–152.
- Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г. и др. Эффективность дорназы альфа (Пульмозима) у детей с хроническими заболеваниями легких // Пульмонология. — 2003; 3: 79–82.
- Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease // Cell. — 1998; 95: 1005–1015.
- 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: 317–325.
- Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology // Pediatr. Pulmonol. — 1997; 24: 137–142.
- Sun F., Tai S., Lim T. et al. Additive effect of dornase alfa and n-acetylcysteine on transportability and viscoelasticity of CF sputum // Can. Respir. J. — 2002; 9 (6): 401–406.
- 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.
- Shah P., Conwey 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.
- 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.
- 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.
- Robinson T.E. et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease // Chest. — 2005; 128 (4): 2327–2335.
- George P.M., Banya W. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007 // BMJ. — 2011; 324: 1008.
- Mainz J.G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis // J. Cystic. Fibrosis. — 2009; 8: 10–14.
- Naumann H.H. Die Abwehrprinzipien der respiratorischen der Schleimhaut gegenüber Infektionen // HNO. — 1978; 26 (12): 397.
- Grant W.E. The upper airway in cystic fibrosis // J. Cystic. Fibrosis. — 2008; 19–21.
- Mainz J.G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis // J. Cystic. Fibrosis. — 2009; 8: 10–14.
- 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.