

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Возможности применения дорназы альфа в педиатрической практике

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: 24.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Раннее назначение Пульмозима (дорназы альфа) и постоянное его применение в составе базисной терапии приводит к снижению частоты обострений заболевания, длительным ремиссиям бронхолегочного процесса с сохраненными вентиляционными функциями легких и дает возможность пациентам с муковисцидозом вести активный образ жизни. Препарат эффективен также в качестве консервативной терапии хронических полипозных синуситов — частого осложнения муковисцидоза. Дорназа альфа обладает тремя клиническими эффектами: мощным муколитическим, противовоспалительным и антибактериальным, что дает основания для применения препарата в лечении других хронических бронхолегочных заболеваний. Лечебный эффект дорназы альфа зависит от строго соблюдения правил использования препарата.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, хронические бронхолегочные заболевания, хронический риносинусит, полипы носа, дорназа альфа, небулайзерная терапия.

145

В настоящее время в структуре заболеваний органов дыхания как у взрослых, так и детей продолжают лидировать хронические заболевания легких. К ним относятся собственно легочные и системные болезни, протекающие с преимущественным поражением легких: врожденные пороки развития легких и бронхов, синдром Зиверта–Картагенера, синдром Вильямса–Кэмпбелла, хронические бронхиты на фоне иммунодефицитных состояний и др. До 5–15% больных специализированного стационара пульмонологического профиля, по европейской статистике, составляют пациенты с муковисцидозом.

Наличие мукостаза объединяет в клинической картине все хронические неспецифические заболевания легких независимо от их этиологии. При этом, с одной стороны, клиренс слизи представляет собой некий природный

защитный механизм, когда в момент респираторного эпизода вырабатываемая в большом количестве слизь абсорбирует вирусы, бактерии и другие инородные частицы с последующим удалением из дыхательных путей при чихании и кашле. Нормальные реологические характеристики слизи, обеспечивающие эффективную работу реснитчатого эпителия дыхательных путей, можно расценить как позитивный момент [1].

Однако, если вязкой слизи скапливается много, и она застаивается в течение длительного времени в дыхательных путях, нарушаются физиологические механизмы ее эвакуации. Блокируется работа реснитчатого аппарата. Развивается мукостаз. Через некоторое время присоединяется вторичная микрофлора, и процесс переходит в хроническую стадию, что усугубляет длительный отек слизистой бронхов и постоянный бронхоспазм.

O.I. Simonova

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

Opportunities of dornase alfa in pediatrics

Early treatment with Pulmozyme (dornase alfa) and its prolonged use in combination with basis therapy results in decrease of exacerbation rate, prolongation of remission of bronchopulmonary process with normal ventilation functions of lungs and gives patients with cystic fibrosis an opportunity to live an active life. The drug is effective as a conservative treatment of chronic sinusitis polyposis; it's frequent complication of cystic fibrosis. Dornase alfa has 3 clinical effects: strong mucolytic, anti-inflammatory and antibacterial effect. That is the reason for the treatment of other chronic bronchopulmonary diseases with this drug. Efficacy of dornase alpha depends on rough maintenance of the terms of drug use.

Key words: children, dornase alfa, cystic fibrosis, chronic bronchopulmonary diseases, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, nebulizer therapy.

Продукция вязкого секрета увеличивается еще больше. Стенки мелких бронхов, например у больных муковисцидозом, утолщаются в три раза (это больше, чем при хроническом бронхите у курильщиков!). Быстро образуются диффузный пневмофиброз и участки пневмосклероза [2]. Таким образом, развивается порочный круг поражения легкого при хроническом бронхолегочном процессе: мукостаз — обструкция дыхательных путей — колонизация бактериями слизистой оболочки дыхательных путей — хроническое воспаление — мукостаз [3–5].

Степень проявления мукостаза зависит от тяжести других заболеваний легких, но максимально выражена при муковисцидозе: мокрота очень вязкая, трудно отделяется при кашле и дренаже. В отсутствие 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, тем степень дыхательной недостаточности у больного более выражена [2, 3]. При локальных хронических бронхолегочных процессах, например гипоплазиях долей легкого, мукостаз носит локальный характер, но суть проблемы остается той же [6].

Педиатрам необходимо помнить, что у детей, особенно младшего возраста, все эти патологические явления выражены еще больше. Причины этого — несовершенный кашлевой (защитный) рефлекс, не сформированные вентиляционные коллатерали, очень маленькие диаметры бронхиол (≥ 1 мм).

В клинической картине хронического бронхита у детей обычно на первый план выступает навязчивый, малопродуктивный кашель и вязкая, трудно отделяемая мокрота. В легких при аускультации выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы различной локализации и объема. Самочувствие больного существенно страдает, нарастает психологический дискомфорт. Становится проблематичным общение со сверстниками, посещение школы или другого учебного заведения, возникает множество проблем социального функционирования. Качество жизни таких пациентов значительно ухудшается [7]. Инвалидизация ребенка при наличии хронического бронхолегочного процесса различной этиологии происходит очень быстро: например, у детей с муковисцидозом процессы пневмофиброза формируются практически с рождения. Вот почему муколитическая терапия в комплексном лечении таких болезней является одной из важных составляющих.

Анатомия дыхательной системы детского возраста и патогенез развития болезней органов дыхания у детей имеет свои особенности, с которыми педиатр постоянно сталкивается на практике и которые необходимо учитывать при выборе того или иного лекарственного средства в каждой конкретной клинической ситуации. Особенности детского организма, как уже отмечалось выше, обусловлены несовершенством кашлевого рефлекса, узостью дыхательных путей, несовершенной коллатеральной вентиляцией, а также меньшим объемом гладкой мускулатуры, гиперплазией железистой ткани, продукцией относительно вязкого бронхиального секрета, особенностями функционирования иммунной системы детского организма. Все это предполагает более длительное и более тяжелое течение респираторного эпизода, частое развитие бронхообструктивного синдрома.

Развитие мукостаза при бронхите как при остром респираторном эпизоде, так и хронических болезнях органов дыхания приводит к негативным явлениям и осложнениям:

- нарушению бронхиальной проходимости;
- риску развития ателектазов;
- удлинению сроков разрешения бронхолегочного процесса;
- нарушению легочной вентиляции и газообмена;
- гипоксии;
- росту микробной флоры в очаге;
- препятствию для эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей;
- снижению воздействия медикаментов на слизистую оболочку дыхательных путей;
- созданию условий для хронизации бронхолегочного процесса.

Легкие человека по своему строению и функциональным возможностям уникальны. Для обеспечения респираторной функции через легкие за сутки проходит от 8 до 20 тыс. литров воздуха, содержащего различные поллютанты: механические частицы, химические соединения в виде газов, аллергены, вирусы и микроорганизмы [8]. Респираторные повреждающие факторы контактируют с огромной поверхностью проводящих дыхательных путей — 60 тыс. терминальных бронхиол, 500 тыс. респираторных бронхиол и 80 млн альвеол, что создает условия для повреждения бронхов и легких. Образуется огромная «раневая» поверхность площадью более 70 м²!

Защитную функцию в респираторной системе выполняют различные механизмы. Механическая или неиммунологическая защита — кашель, чихание, особенность легочной архитектоники, мукоцилиарный транспорт, а также лизоцим, лактоферрин, альфа-1-антитрипсин и сурфактант. Неспецифические иммунологические механизмы защиты выполняют гранулоциты и макрофаги, а специфические — Т и В клетки и иммуноглобулины. Самым важным механизмом высокоэффективной защиты, прежде всего, является полноценный мукоцилиарный транспорт.

Состав трахеобронхиального секрета очень сложный. Он состоит из продукции слизистых и серозных клеток подслизистых желез, бокаловидных клеток и клеток Клара. Сурфактант альвеолоцитов, компоненты плазмы, секретруемые местно белки, продукты дегенерации, распада собственных клеток и микроорганизмов также являются составляющими слизи. Залогом нормального функционирования мукоцилиарного транспорта считается правильное соотношение слоев слизи: геля и золя (1:3) и бокаловидных и реснитчатых клеток (1:5). Частота колебаний ресничек должна составлять не менее 200 в минуту. Хроническое воспаление при хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких у взрослых, бронхоэктазах и других состояниях приводит к метаплазии эпителия бронхов, что клинически выражается гиперкринией, дискринией и нарушением бронхиальной проходимости.

Трахеобронхиальный секрет характеризуется такими физическими свойствами (реологическими характеристиками), как вязкость, эластичность и адгезия, от которых зависит его способность к текучести. По физико-химической структуре секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: золь (растворимый и жидкий) и гель (нерас-

творимый и вязкоэластичный). Золь непосредственно лежит на слизистой и является средой, в которой функционируют реснички. В состав золя входят электролиты, сывороточные компоненты, местно секретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Гель — наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм, состоит из капель и комков слизи, осевших на поверхности золя. Гликопротеины геля формируют фибриллярную структуру — ячеистую сеть, «прошитую» водородными связями. Гель способен перемещаться только после превышения предела текучести, т.е. при разрыве связанных между собой ригидных цепей (поперечные дисульфидные и водородные связи). Слой слизи соответствует длине ресничек — 7 мкм. В дыхательных путях взрослого человека продуцируется от 10–15 до 100–150 мл бронхиального секрета.

Мукоцилиарный клиренс — важнейший механизм, обеспечивающий санацию дыхательных путей; осуществляется с помощью цилиарных клеток, каждая из которых содержит около 200 ресничек, совершающих 230–260 колебательных движений в минуту. Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека колеблется от 4 до 20 мм/мин, создавая минимальные временные условия (0,1 с) для контакта эпителиальной клетки с повреждающим фактором. Эвакуация слизи по спирали столь равномерна, что не раздражает кашлевые рецепторы, и слизь подсознательно заглатывается.

Продуктивный кашель свидетельствует о несостоятельности мукоцилиарного транспорта и необходимости подключения дополнительного механизма эвакуации слизи за счет высокой скорости выдоха при кашле (до 5–6 л/с). Полное очищение воздухопроводящих путей обычно происходит за 3–5 дней.

Типичная клиническая картина повреждения цилиарного звена развивается при синдроме неподвижности ресничек, синдроме Зиверта–Картагенера (при котором реснички поражены локально). Муковисцидоз — классическая модель повреждения мукоцилиарного клиренса. Нарушение мукоцилиарного клиренса способствует возникновению острой и хронической легочной патологии. Следовательно, патогенетическая терапия, направленная на улучшение этого важного механизма защиты, является базисной при самых различных по этиологии заболеваниях бронхов и легких [8].

Для устранения мукостаза традиционно применяют так называемые муколитики: производные N-ацетилцистеина, амброксола гидрохлорида и карбоцистеина (неферментные муколитики). Обычный физиологический раствор (0,9% NaCl) также обладает хорошим разжижающим мокроту эффектом. Из муколитиков протеолитического ферментного происхождения, разрешенных для терапии, возможно применение только дорназы альфа. Такие ферменты, как трипсин, химотрипсин, в настоящее время не используются: лечебный эффект от их применения минимален по сравнению с выраженными опасными побочными реакциями в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций.

Общий и основной терапевтический эффект муколитических лекарственных средств заключается в непосредственном разжижении патологически вязких секретов организма [9]. Прямой муколитический эффект N-ацетилцистеина основан на способности сульфгидрильных групп в составе молекулы «разрывать» дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к их депо-

ляризации и уменьшению вязкости слизи. Карбоцистеин, нормализуя количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, восстанавливает не только вязкость и эластичность слизи, но и структуру слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. Все это приводит к стимуляции моторной функции мерцательного эпителия и способствует улучшению мукоцилиарного транспорта. Амброксола гидрохлорид обладает выраженным муколитическим и отхаркивающим действием, при этом терапевтический эффект связан с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных молекул мокроты, нормализацией функции секреторных клеток и мерцательного эпителия слизистой бронхов, а также стимуляцией синтеза и секреции сурфактанта.

Дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) занимает особое место среди препаратов группы муколитиков, поскольку обладает тремя клиническими эффектами: в первую очередь, мощным муколитическим эффектом, а также противовоспалительным и антибактериальным. Это важно учитывать при определении целесообразности постоянного применения препарата в качестве базисной терапии (с момента постановки диагноза «Муковисцидоз»). Дорназа альфа относится к ферментным (протеолитическим) муколитикам и представляет собой особое химическое вещество [4, 10, 11].

Хроническое воспаление в бронхолегочной системе при муковисцидозе характеризуется истощением перилиарного слоя жидкости в клетках эпителия бронхов, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта с задержкой густой и вязкой мокроты, которая в последующем заселяется патогенными микроорганизмами [12, 13]. Хроническая бактериальная инфекция сопровождается массивной воспалительной реакцией с доминированием нейтрофилов, высокими концентрациями провоспалительного цитокина — интерлейкина (ИЛ) 8 и высвобождением из гранул нейтрофилов ферментов (эластазы и миелопероксидазы) [14]. Нейтрофилы разрушаются с высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК. У больных муковисцидозом 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 детей разного возраста (младше 6 мес) и взрослых даже с легким течением муковисцидоза 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, и как результат — в ответ выбрасывается огромное количество нейтрофилов, образуется еще большее количество ДНК [10, 15].

Таким образом, развивается порочный круг, разорвать который можно только понижением вязкости мокроты — расщепив ДНК. Таким свойством обладает дорназа альфа: она действует как «молекулярные ножницы» — как бы «разрезая» лишнюю ДНК, содержащуюся в густой мокроте и выстилающую дыхательные пути больных муко-

висцидозом, что ведет к ее разжижению и улучшению отхаркивания.

Противовоспалительное и антибактериальное действие дорназы альфа основано на снижении концентрации эластазы и ИЛ 8 в мокроте; уменьшении доли нейтрофилов и уровня нейтрофильной эластазы и ИЛ 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 [16–20]. К сожалению, иногда препарат назначают как муколитик и отменяют сразу после получения хорошего разжижающего эффекта, исключая тем самым его противовоспалительное и антибактериальное воздействие.

Впервые препарат появился на рынке в США в 1994 г.; стал первым медикаментозным средством, специально разработанным для терапии муковисцидоза. В 50-х годах прошлого века была опубликована статья S. Shak и соавт. (1990), где говорилось, что мокрота больных муковисцидозом содержит большое количество ДНК, скапливающейся в легких, а фермент бычьего панкреатического ДНКазы может расщеплять эту ДНК, что делает густую мокроту более жидкой. Но, к сожалению, выяснилось, что фермент, который получали от коров, вызывал у больных аллергические реакции. В 1988 г. доктор Стивен Шэк, специалист по легочным заболеваниям из американской компании «Дженентек», вместе с сотрудниками выделил и клонировал человеческий ген, ответственный за выработку человеческой ДНКазы, которую назвал дорназой альфа.

На протяжении трех лет проводились широкие клинические исследования по лечению муковисцидоза более чем в 90 центрах США, Канады и Европы, с участием почти 2000 больных. Результаты показали, что дорназа альфа безопасна для человека и высокоэффективна при муковисцидозе. Человеческая рекомбинантная ДНКазы активно разжижает мокроту, даже помещенную в пробирку. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение дорназы альфа при муковисцидозе. Компания «Дженентек» построила специальное производственное помещение, так как биотехнологические препараты создаются и производятся иначе, чем обычные лекарства. Дорназа альфа выпускается в количествах, достаточных для потребностей всех больных муковисцидозом.

Препарат содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу I, или так называемую альфа-ДНКазу, которая является точной копией природного человеческого фермента ДНКазы. Дорназа альфа представляет собой стерильный, прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый 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 углеводов или фосфатов, содержащихся в растворе.

Торговое название препарата — Пульмозим (Pulmozyme), международное непатентованное (латинское) название — Дорназа альфа (Dornase alfa), фармакотерапевтическая группа — отхаркивающее муколитическое средство [R05CB]. Препарат поставляется в одноразовых

пластиковых ампулах из полиэтилена низкой плотности. Из каждой ампулы в емкость небулайзера поступает 2,5 мл стерильного, прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого раствора дорназы альфа. В одной ампуле оригинального препарата на 2,5 мл раствора содержится 2,5 мг дорназы альфа и следующие вспомогательные вещества: натрия хлорид, кальция хлорида дигидрат, вода для инъекций. В этой лекарственной форме натрия хлорид используется для модификации осмотического давления раствора, кальция хлорида дигидрат — как стабилизатор, а вода для инъекций — как носитель. Оригинальный препарат не содержит консервантов, его pH равняется 6,3.

Дорназа альфа представляет собой водный раствор без буферных свойств, не должна разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера, это может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям самого препарата или другого компонента смеси.

Препарат не должен применяться после истечения срока годности, указанного на упаковке (2 года). Следует соблюдать правила хранения препарата: в холодильнике при температуре от +2 до +8°C, в защищенном от яркого света и недоступном для детей месте. Следует избегать избыточного воздействия тепла. Однократное непродолжительное (до 24 ч) действие повышенных температур (до +30°C) не влияет на стабильность препарата. Ампулы предназначены только для разового введения и только для ингаляционного применения.

Стандартная доза одной ингаляции обычно составляет 2500 ЕД (2,5 мг) препарата (1 однократная ампула) 1 раз в сутки (у взрослых в тяжелых случаях — 2 раза в день), через специальный компрессорный небулайзер, в который переливается все содержимое одной ампулы.

В настоящее время доказано, что только джет-небулайзеры типа ПАРИ Мастер, ПАРИ Турбо Бой (N, S и SX), ПАРИ Юниор Бой (N и S) с распылителями типа ЛЛ, ЛЦ или ЛЦ СПРИНТ, а также электронный небулайзер мембранного типа PARI eFlow rapid (инновационная система) эффективно доставляют препарат в организм больного в биохимически неизменном виде. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения дорназы альфа, поскольку могут инактивировать препарат или вызвать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

У большинства больных оптимального эффекта удается достичь только при постоянном ежедневном применении препарата (индивидуально для каждого больного в зависимости от режима дня, но всегда строго в одно и то же время, учитывая 24-часовое действие препарата [3]) и регулярном проведении кинезитерапии (специальной дыхательной гимнастики и дренажа бронхиального дерева).

Клиническая эффективность дорназы альфа

Авторами одной из первых отечественных работ, посвященных применению дорназы альфа, отмечено, что помимо общепринятых критериев эффективности препарата (облегчение дыхания, нормализация самочувствия и показателей ФВД) улучшаются реологические свойства мокроты (уменьшаются вязкость и адгезия). У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянной ежедневной ингаляции аэрозоля. Авторами также выявлен так называемый «синдром отмены» препарата, когда на 7–10-й дни

после прекращения терапии дорназой альфа у больного наступало ухудшение общего самочувствия, быстро снижались показатели функции внешнего дыхания [10]. Следовательно, пациентам следует рекомендовать ежедневный прием препарата.

Препарат также эффективен при терапии других хронических воспалительных заболеваний легких, которые сопровождаются выраженным мукостазом (например, врожденные пороки развития бронхов, синдром Картагенера, хроническая пневмония, иммунодефицитные состояния) [21].

А.Ю. Воронкова (2004) в работе по изучению клинической эффективности и безопасности дорназы альфа показала эффективность ее применения при муковисцидозе у детей младшего возраста (2–5 лет) [22]. В дальнейшем (в 2008 г.) препарат прошел перерегистрацию, и в новых рекомендациях были сняты ограничения по возрасту: теперь препарат разрешен к применению у детей с муковисцидозом с рождения.

В формировании патологического процесса при муковисцидозе важную роль играет фактор задержки воздуха в легочной ткани и формирование эмфиземы, особенно при малом ее поражении. Дорназа альфа уменьшает количество слизистых пробок в бронхах и препятствует задержке воздуха, а также снижает концентрацию ДНК в бронхоальвеолярном лаваже, что доказывает положительное противовоспалительное и антибактериальное влияние препарата [23, 24]. Показано, что подобная терапия на ранних стадиях муковисцидоза сохраняет функцию легких и уменьшает риск инфицирования дыхательных путей, требующих внутривенного применения антибиотиков [16, 17].

Ингаляция аэрозоля альфа-ДНКазы больными муковисцидозом сопровождается малым системным всасыванием, что совпадает с результатами исследований на животных. У больных муковисцидозом через 15 мин после ингаляции средняя концентрация препарата в мокроте достигает примерно 3 мкг/мл. После ингаляции концентрация препарата в сыворотке быстро уменьшается, что свидетельствует о малой кумуляции препарата.

Безопасность дорназы альфа для беременных не установлена, назначать его следует только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При использовании в соответствии с рекомендациями попадание альфа-ДНКазы в системный кровоток минимально, однако назначать препарат кормящим матерям следует с осторожностью. Сообщений о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не описано.

Нежелательные явления (фарингит и изменение голоса, иногда ларингит и кожная сыпь с зудом или без него), приведшие к полному прекращению лечения альфа-ДНКазой, наблюдались у небольшого числа больных, а частота прерывания терапии была сопоставима при назначении плацебо (3 и 2%, соответственно). В самом начале лечения альфа-ДНКазой, как и любым другим аэрозолем, может несколько снизиться функция легких и увеличиться отхождение мокроты.

Сообщений о случаях передозировки или анафилаксии, связанных с назначением альфа-ДНКазы, не опубликовано. Менее чем у 5% больных, получавших препарат, обнаружены антитела к дорназе альфа, однако ни у одного из них они не относились классу IgE. При этом улучшение показателей ФВД отмечалось даже после появления

антител. Сообщений о случаях передозировки дорназы альфа также не опубликовано. Данные о канцерогенном или мутагенном действии препарата в настоящее время отсутствуют.

Повышенная чувствительность к дорназе альфа или компонентам препарата может служить противопоказанием для его назначения.

Ингаляции аэрозолем хорошо совместимы с другими медикаментами, что является неизбежным в комплексном лечении муковисцидоза: например с антибиотиками, бронходилататорами, глюкокортикостероидами, анальгетиками и другими муколитиками.

Наши исследования показали, что при наличии астматического синдрома у ребенка с муковисцидозом иногда возникает необходимость в отмене препарата; также с осторожностью его следует назначать детям с аллергическими проявлениями и в случаях, когда муковисцидозу сопутствует диагноз «Бронхиальная астма».

Важно, что больным муковисцидозом и другими хроническими болезнями легких противопоказаны любые средства, подавляющие кашель (в частности препараты с кодеином), поскольку они способствуют нарастанию мукостаза, утяжеляют течение заболевания с развитием осложнений. Именно поэтому дорназу альфа нельзя назначать одновременно с противокашлевыми препаратами.

Для препарата, как и всех муколитиков, важно соблюдать режим приема в течение дня. Последнее применение — не позже 18 ч, так как муколитический эффект совпадает с часами ночного сна, когда ребенок фактически занимает горизонтальное (дренажное) положение в кровати, что обычно приводит к приступам мучительного кашля. При назначении препарата необходимо обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева — с помощью специальных дыхательных упражнений, вибромассажа, откашливания (методы кинезитерапии) [1–4].

Важно помнить, что максимальный клинический эффект терапии дорназой альфа наступает через 1 мес непрерывного приема, поэтому оценивать ее действие следует не раньше этого срока и тем более не торопиться отменять.

При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения препаратом его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

Существуют правила использования препарата, несоблюдение которых значительно снижает его эффективность и в целом сказывается на эффективности базисного лечения:

- постоянное, ежедневное применение в фиксированное время суток;
- ингаляцию целесообразно проводить после легкого откашливания или кинезитерапии;
- использовать только с помощью современного компрессионного или мембранного типа небулайзеров;
- запрещается смешивать и/или разводить препарат в небулайзере с другими лекарствами;
- хранить в холодильнике (от +2 до +8°C);
- применять сразу после вскрытия ампулы;
- не нагревать ампулу перед ингаляцией;
- интервал между ингаляцией аэрозоля и применением других лекарств (антибиотиков, глюкокортикостероидов) должен составлять не менее 2–3 ч;
- во время ингаляции следует проводить определенный респираторный маневр.

Правильная техника ингаляций

Отдельных пояснений требует правильная техника ингаляции дорназы альфа для достижения необходимого эффекта. 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 необходимо обучить пациента некоторым обязательным правилам:

- сидеть на стуле следует с крепкой опорой спины на спинку стула, спина должна оставаться прямой во время всей ингаляции;
- плечи должны быть расслаблены и опущены вниз, тело расслаблено;
- одежда не должна 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 должен быть медленным, спокойным, глубоким, 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 следует задержать дыхание, выполнить паузу на счет «один-два-три-четыре»;
- выдох производится через нос (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.

Оптимальное время ингаляции — 10–15 мин. Правильное проведение процедуры — технически и психологически сложная работа, особенно для маленьких или тяжелобольных пациентов. Поэтому основной задачей становится получение максимального терапевтического эффекта за короткий срок с минимумом физических и эмоциональных затрат больного. Как сообщалось ранее, ингаляция проводится индивидуально у каждого больного — в зависимости от режима дня и отдыха, но всегда строго в одно и то же время с учетом 24-часового действия препарата [11].

Важной информацией для практикующих врачей, работающих с больными муковисцидозом, стали публикации о высокой эффективности оригинального препарата дорназы альфа в качестве консервативной терапии при хронических полипозных синуситах у этих пациентов [25]. Риносинуситы у больных муковисцидозом встречаются часто и носят хронический характер, с тяжелыми обострениями, которые с трудом поддаются традиционным методам терапии. В НЦЗД РАМН проводилось наблюдение за 23 детьми, больными муковисцидозом, которые имели тяжелое течение заболевания, осложненное хроническим синуситом и ринитом. Результаты, полученные после сеансов ингаляций препарата с помощью небу-

лайзера ПАРИ ЛЦ Синус, показали их положительный лечебный эффект.

В патогенезе муковисцидоза ведущая роль принадлежит изменениям в дыхательной системе, в первую очередь — нижних ее отделах. При этом врачи часто фокусируют свое внимание на базисной терапии патологических изменений нижних дыхательных путей, не уделяя должного внимания терапии ЛОР-органов у детей с муковисцидозом [26, 27]. Такое упущение приводит к отсутствию эффекта от базисной терапии, частым необъяснимым обострениям бронхолегочного процесса, снижению функции легких и плохому самочувствию ребенка. С точки зрения экзокринной дисфункции, при муковисцидозе особенно уязвимы носовые ходы и придаточные пазухи носа. Предполагается, что вязкий секрет подавляет мукоцилиарный клиренс, способствует застою слизи, проникновению инфекции в околоносовые пазухи и препятствует нормальной циркуляции воздуха в них. Создается своего рода порочный круг: обструкция соустьев, нарушение вентиляции и дренажа, застой секрета, изменение его состава и pH, нарушение газообмена в слизистой, повреждение эпителия и ресничек, колонизация патогенной микрофлоры, воспаление и утолщение слизистой эксудативного или пролиферативного характера и вновь обструкция [25–29].

Хронический синусит может сформироваться также вследствие других заболеваний или аномалий развития верхних дыхательных путей. Однако все предрасполагающие факторы имеют одну общую характерную черту: нарушение проходимости в области носовой полости между средними носовыми раковинами и латеральной носовой стенкой, в которую открываются фронтальные, этмоидальные и максиллярные синусы [30]. Следующий шаг — образование в околоносовых пазухах полипозной ткани и развитие хронического полипозного синусита (30–40% случаев). По данным литературы, полипы носа развиваются у больных муковисцидозом с 10-летнего возраста, однако мы имели собственный опыт наблюдения малыша в возрасте 2 мес, у которого несмотря на базисную терапию в течение длительного времени отмечались упорные, обильные слизистые выделения из носа. При проведении компьютерной томографии головы были выявлены полипозные разрастания в полостях носа [25]. Напрашивается вывод о своевременной диагностике подобных состояний (рентгенологическое исследование придаточных пазух носа, компьютерная томография), а также необходимости профилактических (ежедневный туалет носа, муколитики, ингаляции дорназой альфа через ПАРИ ЛС Синус, дыхательная гимнастика, местные глюкокортикостероиды) и лечебных мероприятий. Эффективная консервативная терапия всегда предпочтительна хирургическому лечению, тем более, как показывает практика, оперативный метод лечения приводит лишь к временному улучшению и считается «терапией отчаяния» [25, 26]. Традиционно в лечении хронического риносинусита при муковисцидозе используется муколитик прямого типа действия — N-ацетилцистеин. Его можно вводить эндоназально в виде спрея, инстилляций, ингаляций, а также внутрь, однако таким образом препарат не всегда может достичь слизистой оболочки околоносовых пазух и обеспечить лечебное воздействие. С этой целью специально был разработан компрессионный небулайзер ПАРИ ЛЦ Синус, который при работе создает одновременно пульсирующую и постоянную подачу

Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!



Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания¹
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов²
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*³

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°C, 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.

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

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

³ Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



Пульмозим
дорназа альфа

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.ХOFFMANN-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



аэрозоля с лекарством. Дополнительная пульсирующая подача аэрозоля создает меняющееся давление в полости носа, что обеспечивает лучшее проникновение аэрозоля в придаточные пазухи носа. Для эффективности терапии необходимо тщательно соблюдать правила проведения процедуры [25].

В качестве контроля за эффективностью лечения целесообразно использовать объективные критерии: риноманометрию, сахариновый тест, эндоскопический осмотр ЛОР-врачом, оценку функции внешнего дыхания, сатурацию, положительный результат микробиологического посева. Учитываются и субъективные критерии: исчезновение ощущения затрудненного носового дыхания, нормализация дыхания во сне, значительное уменьшение (вплоть до исчезновения) количества гнойного отделяемого из носа во время утреннего туалета и в течение дня, исчезновение гнусавости голоса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова О.И. Место кинезитерапии в базисном лечении хронических неспецифических заболеваний легких у детей: новые методики, ошибки и трудности // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 4: 143–146.
2. Симонова О.И. Кинезитерапия при муковисцидозе у детей // Российский педиатрический журнал. — 2008; 2: 55–56.
3. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2006.
4. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия / под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — М.: Атмосфера, 2006. — С. 104–124.
5. Doring G., Hoiby N. Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // J. Cyst. Fibros. — 2004; 3 (2): 67–91.
6. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) / под ред. В.К. Таточенко. — М., 2000. — С. 26–29, 57–62, 183–192.
7. Волкова Е.П., Капранов Н.И., Семькин С.Ю., Передерко Л.В. Психологические особенности у детей с муковисцидозом // Детский доктор. — 1999; 5: 24–28.
8. Новиков Ю.К. Современная мукоактивная терапия у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями // РМЖ. — 2008; 10 (3): 121–124.
9. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. — 2002; 10 (4): 153–157.
10. 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.
11. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (2): 26–32.
12. 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: 1005–1015.
13. 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.
14. Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology // Pediatr. Pulmonol. — 1997; 24: 137–142.
15. 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.
16. Shah P.L., 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; 9: 157–158.
17. 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.
18. 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.
19. 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 (rhDNase) in hospitalized patients with of experiencing acute pulmonary exacerbations // Pediatr. Pulmonol. — 1993; 9: 154.
20. 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; 169 (6): 719–725.
21. 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.
22. 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.
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.
24. Ratjen F. Dornase in non-CF // Pediatr. Pulmonol. — 2004; 26 (Suppl.): 154–155.
25. 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.
26. Богомильский М.Р., Сагатеян М.О. Оториноларингологические аспекты муковисцидоза // Вестник оториноларингологии. — 2007; 1: 53–56.
27. Mainz J.G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis // J. Cystic Fibrosis. — 2009; 8: 10–14.
28. Grant W.E. The upper airway in cystic fibrosis // J. Cystic Fibrosis. — 2008. — P. 19–21.
29. Naumann H.H. Abwehrprinzipien der respiratorischen Schleimhaut gegenüber Infektionen // HNO. — 1978; 26 (12): 397.
30. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей. Практическое руководство для врачей. — М.: Колор Ит Студио, 2000. — 84 с.

Заключение

Комплексное воздействие препарата Пульмозим (дорназа альфа), прежде всего, как мощного муколитического, а также противовоспалительного и антибактериального средства дает основание считать препарат одним из базисных в терапии муковисцидоза. Он эффективен как при хроническом бронхите с мукостазом, так и хроническом полипозном синусите. Своевременное назначение препарата сразу после постановки диагноза способствует профилактике обострений хронического процесса в нижних и верхних дыхательных путях, поддерживает стабильную функцию легких и значительно повышает качество жизни пациента с муковисцидозом. Дорназа альфа может также применяться при других хронических бронхолегочных заболеваниях, которые сопровождаются упорным хроническим воспалением в дыхательных путях и выраженным мукостазом.