

О.И. Симонова, Ю.В. Горина

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Сравнительные характеристики известных муколитиков в базисной терапии муковисцидоза у детей

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-93-31, **e-mail:** oisimonova@mail.ru**Статья поступила:** 28.09.2014 г., **принята к печати:** 24.11.2014 г.

При терапии муковисцидоза главной задачей является обеспечение нормальной реологии секрета дыхательных путей для эффективной его эвакуации из бронхиального дерева и пазух носа. Среди муколитических средств наилучшей доказательной базой эффективности и безопасности при муковисцидозе обладает ферментный препарат дорназа альфа, который быстро превращает густую вязкую мокроту в жидкий секрет. Кроме того, в многочисленных исследованиях доказаны противовоспалительный и антибактериальный эффекты: фермент разрушает биофильм мукоидной синегнойной палочки, тем самым уменьшая деструктивный компонент в легочной ткани при воспалении; способен снижать концентрацию нейтрофильной эластазы и интерлейкина 8 в мокроте, а также матричных металлопротеиназ в бронхоальвеолярном лаваже. Постоянный прием препарата в сочетании с кинезитерапией и другими базисными лекарственными средствами обеспечивает больному хорошее самочувствие, урежение обострений бронхолегочного процесса, уменьшение числа госпитализаций и значительное повышение качества жизни.

Ключевые слова: муковисцидоз, хронический бронхит, лечение, дорназа альфа, муколитики, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (6): 96–103)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Муколитическая терапия при муковисцидозе (МВ) — одна из основных составляющих комплексного базисного лечения этого тяжелого наследственного полиорганного заболевания. Как правильно составить индивидуальную схему муколитической терапии при МВ? Какие препараты выбрать? Какой из них эффективней? Как удачно сочетать муколитики и пути их доставки? Все эти вопросы актуальны и важны не только для врачей, которые наблюдают пациентов с МВ, но и для самого больного и его родителей.

Цель муколитической терапии понятна — это нормализация реологических свойств секрета дыхательных путей для эффективной его эвакуации из бронхиального дерева и пазух носа.

При МВ образование чрезвычайно вязкого секрета обусловлено генетически. Вследствие мутации в гене, отвечающем за работу всех желез внешней секреции, нарушается соотношение водной и электролитной фракции секретов в сторону увеличения последней. Блокируется нормальный канал, через который ионы хлора покидают клетку. Вода и натрий начинают поступать в клетку. В результате этого явления слизь обезвоживается, становится вязкой, и развивается так называемый мукостаз (рис. 1) [1].

Из-за вязкости секрета затрудняется его отток, железистые протоки расширяются, железистая ткань атрофируется, развивается фиброз. Особую роль это негативное явление играет в патогенезе деструкции легочной ткани и развитии хронического микробного

O.I. Simonova, Y.V. Gorinova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

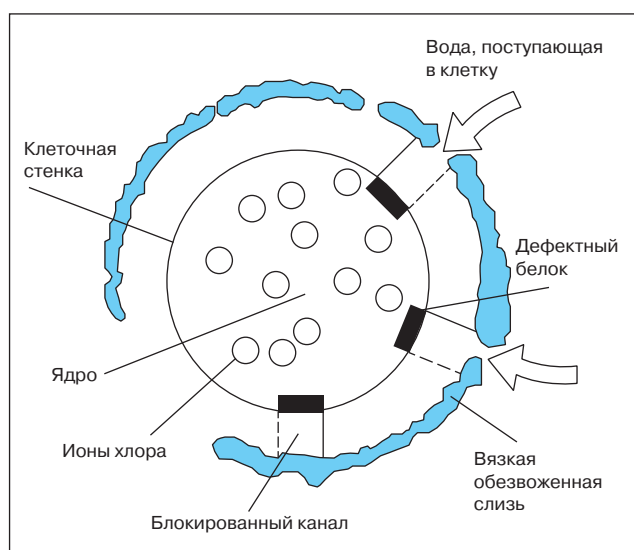
Role of the Known Mucolytics in Mucoviscidosis Therapy

The primary objective in the mucoviscidosis therapy is to ensure normal rheology of respiratory secretion for effective evacuation thereof from the bronchial tree and nasal sinuses. Enzyme drug dornase alfa features the best evidence base for effectiveness and safety of use to treat mucoviscidosis among mucolytics; it rapidly transforms thick viscous sputum into liquid secretion. Along with that, numerous studies have confirmed anti-inflammatory and antibacterial effects thereof: the enzyme breaks down biofilm of the mucoid *Pseudomonas aeruginosa*, thus reducing volume of the destructive component in pulmonary tissue in the event of an inflammation; it is capable of decreasing concentration of neutrophil elastase and interleukin 8 in sputum, as well as of matrix metal proteinases in bronchoalveolar lavage. Continuous intake of this drug in combination with kinesitherapy and other baseline drugs ensures the patient's well-being, lower rate of bronchopulmonary process exacerbations, reduction in the hospital admission rate and significant improvement of the quality of life.

Key words: mucoviscidosis, chronic bronchitis, treatment, dornase alfa, mucolytics, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (6): 96–103)

Рис. 1. Механизм развития мукостаза при муковисцидозе



воспаления в ней. Формируется так называемый порочный круг воспалительных реакций (рис. 2).

Последствия этого процесса становятся для пациента с МВ катастрофическими. Ежедневная борьба с мукостазом при МВ состоит из нескольких важных частей: прием муколитиков, соблюдение режима гидратации и кинезитерапия (специальная дренажная гимнастика).

Рис. 2. Порочный круг образования вязкой мокроты при муковисцидозе

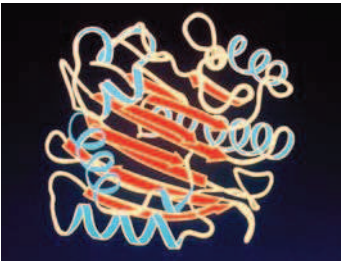
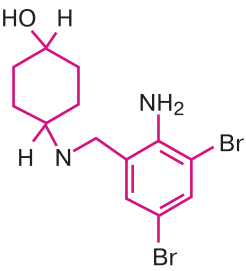


МУКОЛИТИКИ

Протеолитический фермент дорназа альфа

Традиционно в терапии МВ используются известные группы муколитиков, которые созданы на основе различных химических формул (табл.). На современном этапе для ингаляционного введения из муколитиков ферментного происхождения разрешен только протеолитический фермент дорназа альфа. Серьезной врачебной ошибкой

Таблица. Муколитики, которые применяются при муковисцидозе

Ферментный муколитик		
Дорназа альфа		Расщепление молекул ДНК Прямой муколитический эффект
Неферментные муколитики		
N-ацетилцистеин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{NH} \\ \\ \text{HS} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \end{array}$	SH-группа разрушает дисульфидные связи между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов мокроты и мостики сиаломуцинов поверхностного слоя слизи дыхательных путей Прямой муколитический эффект
Амброксола гидрохлорид		Стимулирует выработку альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов; деполимеризация кислых мукополисахаридов
Карбоцистеин	$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH}$	Стимулирует активность сиаловой трансферазы, регенерацию слизистой оболочки дыхательных путей и продукции нормальной физиологической слизи

считается назначение ингаляций трипсина и химотрипсина из-за минимального их лечебного эффекта в сравнении с часто возникающими опасными побочными явлениями в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и различных аллергических реакций [2].

Идея использовать фермент ДНКазу с муколитической целью возникла более 50 лет назад [3]. Дело в том, что концентрация внеклеточной ДНК в дыхательных путях у больного МВ очень велика — более 6 мг/мл [4]. Именно этот факт приводит к образованию особенно вязкого секрета при данной патологии. А фермент ДНКазы существенно снижает вязкость гнойных секретов в легких [5].

ДНКазы человека — природный внеклеточный фермент, который вырабатывается поджелудочной железой и слюнными железами. В небольшой концентрации ДНКазы даже была найдена в сыворотке здоровых людей. В самой высокой концентрации она содержится в пищеварительном тракте, где, прежде всего, происходит ее переваривание. При МВ в дыхательные пути попадает огромное количество лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов) [6]. Именно нейтрофилы являются основным источником внеклеточной ДНК, которая высвобождается при их дегенерации. В гнойной мокроте больного МВ ДНК занимает не малую долю — до 3–4% (3–14 мг на 1 мл мокроты) [7, 8].

Первый опыт применения бычьей панкреатической ДНКазы не был удачным из-за развития большого количества побочных эффектов, что привело к временному забвению молекулы вплоть до конца 80 гг. А с помощью методов молекулярной биологии в 1988 г. была клонирована точная копия человеческой ДНКазы — гликопротеин, который в отличие от белков животного происхождения является не только эффективным, но и безопасным [1]. В 1994 г. Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (Food and Drug Administration, FDA) дало разрешение на использование фермента в качестве лекарства; в России препарат зарегистрирован в 1997 г. дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) относится к препаратам группы муколитиков [R05CB]. Однако, в отличие от всех других муколитиков, которые применяют с разным успехом при МВ, дорназа альфа наделена противовоспалительным и антибактериальным свойством. Фермент разрушает биофильм мукоидной синегнойной палочки, тем самым уменьшая деструктивный компонент в легочной ткани при воспалении [9]; способен снижать концентрацию нейтрофильной эластазы и интерлейкина (Interleukin, IL) 8 в мокроте, а также матричных металлопротеиназ в бронхоальвеолярном лаваже. Сочетание именно этих трех клинических эффектов и делает дорназу альфа незаменимой при МВ [10].

Исследования эффективности и безопасности дорназы альфа

В исследованиях *in vitro* было убедительно показано, что дорназа альфа быстро превращает вязкую мокроту от больного МВ (которая имеет характеристику вязкого и нетягучего геля) в прозрачную жидкость [1].

На протяжении 3 лет были проведены клинические исследования (III фазы) в 49 клиниках США, Канады и Европы [11]. Эффективность и безопасность препарата,

в том числе у детей младшего возраста, была доказана многими исследователями [12]. На фоне терапии дорназой альфа число обострений хронического бронхита достоверно снижается: следовательно, необходимость назначения системных антибиотиков уменьшается [13]. Лекарственная форма дорназы альфа в виде раствора для ингаляций, безусловно, имеет преимущества, главное из которых указывает на отсутствие системного воздействия препарата [14]. Исследования динамики функции внешнего дыхания (ФВД) на фоне терапии дорназой альфа показали, что улучшаются показатели, отражающие обструкцию не только в крупных дыхательных путях (например, объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁), но и в мелких (максимальная объемная скорость после выдоха 25%) [15–17].

Интересным было исследование, в котором оценивался индекс очищения легких (ИОЛ) в качестве показателя ответа на терапию дорназой альфа у пациентов с МВ, имеющих нормальные показатели спирометрии. В исследование было включено 17 пациентов в возрасте $10,32 \pm 3,35$ лет с ОФВ₁ выше 80% от должного значения. Пациенты получали 4-недельную терапию дорназой альфа и плацебо в случайной последовательности, разделенной 4-недельным периодом отмывки. Первичной конечной точкой являлось изменение показателя ИОЛ после лечения дорназой альфа в сравнении с плацебо. Выявлено, что дорназа альфа улучшала ИОЛ в сравнении с плацебо ($0,90 \pm 1,44$; $p = 0,022$). Поток форсированного выдоха на уровне 25–75%, измеренный в процентах и Z-score, также улучшался у пациентов, получающих терапию дорназой альфа: $6,1\% \pm 10,34$; $p = 0,03$ и $0,28 \pm 0,46$ Z-score; $p = 0,03$). Таким образом, дорназа альфа достоверно улучшает индекс очистки легких. Авторы сделали вывод, что данный показатель может служить объективным критерием оценки эффективности раннего вмешательства у данной категории пациентов [18].

Особое значение дорназа альфа имеет в терапии пациентов с МВ младшей возрастной группы. С 2008 г. препарат был перерегистрирован в соответствии с общими американскими стандартами, и все ограничения по возрасту были сняты. Неонатальный скрининг на муковисцидоз, введенный в России в 2007 г. в рамках Национальной программы здоровья, позволяет обнаруживать пациентов в самом раннем возрасте — до 1 мес, когда еще нет манифестации клинических симптомов болезни. В исследованиях было показано, что даже внутриутробно у ребенка с МВ в легких имеется повышение уровня провоспалительных белков [19]. У детей с МВ младше 6 мес, которые не имели клинических признаков воспаления в легких, отмечались лабораторные признаки воспалительной активности: высокий уровень IL 8 и повышение активности нейтрофильной эластазы [20]. Дети младшего возраста переносят препарат так же хорошо, как и старшие сверстники [12, 21]. Именно поэтому назначение дорназы альфа оправдано сразу после постановки диагноза, не столько с лечебной, сколько с профилактической целью: чем раньше начата терапия, тем меньше легочная деструкция и лучше прогноз.

Многих докторов, пациентов и их родителей, конечно, интересует вопрос: есть ли симптом отмены у дорназы

альфа? Исследования убедительно продемонстрировали эффективность терапии препаратом, но в то же время многочисленные работы показали и наличие симптома отмены: именно по этой причине фермент входит в базисную терапию, и назначается на постоянной основе. Если лечение дорназой альфа прерывается, то достичь положительных результатов практически невозможно [22]. Наши наблюдения также показали, что после отмены препарата через 7–10 дней наступает так называемый синдром отмены: ухудшается самочувствие, нарушается дыхание, увеличивается количество мокроты и затрудняется ее эвакуация [23]. Таким образом, терапия дорназой альфа должна быть не спонтанной — от случая к случаю или только при ухудшении состояния и появления симптомов кашля и одышки, а постоянной, именно для профилактики этих нежелательных явлений.

В открытом исследовании II фазы с участием 59 пациентов с МВ было показано, что после прерывания 6-месячной терапии показатели ФВД и клинические симптомы болезни достаточно быстро ухудшились, даже ниже исходного уровня. Положительные эффекты дорназы альфа в отношении легочной функции достаточно быстро уменьшаются и даже в некоторых ситуациях полностью исчезают при отмене препарата [24].

Многоцентровое открытое исследование IIВ фазы общей продолжительностью 6 мес было посвящено оценке безопасности длительной прерывистой терапии высокими дозами дорназы альфа (10 мг препарата дважды в день в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом) [25]. Данные, полученные в результате прерывистой терапии у 160 пациентов, показали, что каждый раз при назначении терапии дорназой альфа легочная функция улучшалась, но каждый раз при последующей отмене препарата показатели ФВД возвращались к исходным показателям. На этом раннем этапе (1990-е гг.) при исследовании свойств фермента были сделаны ошибочные выводы о том, что дорназа альфа влияет лишь на поверхностное удаление секрета, в то время как патологический процесс на слизистой оболочке дыхательных путей продолжает прогрессировать. В некоторых статьях даже появились ошибочные мнения отдельных авторов о том, что фермент является всего лишь «косметическим» лекарственным средством и лишь маскирует процесс продолжающегося воспаления и разрушения в легких [26]. Но многочисленные дальнейшие результаты исследований опровергли эту гипотезу и убедительно показали, что для поддержания терапевтического эффекта и в первую очередь возможности влияния на скорость неизбежно прогрессирующего снижения функции легких необходима непрерывная терапия дорназой альфа [27].

В работах Н. J. Fuchs и соавт. убедительно было показано, что дорназа альфа, в отличие от других препаратов с так называемой муколитической активностью, существенно снижает риск инфекций дыхательных путей, которые требуют парентерального применения антибиотиков. Это приводило к снижению продолжительности дней госпитализации, уменьшению парентеральной антибиотикотерапии, а также числа дней отсутствия по болезни в детском саду, школе, вузе или на работе. Вскоре после начала лечения улучшались показате-

ли ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), самочувствие больного (уменьшались одышка и клинические симптомы). Эти эффекты сохранялись на фоне терапии и исчезали после прекращения лечения. Было также показано, что эти положительные явления отмечались у больных МВ различного возраста и пола, с различными показателями ФЖЕЛ и состоянием питания, вне зависимости от одновременного применения бронхолитиков, и даже кинезитерапии на грудную клетку или применения антибиотиков. Данные расширенного открытого исследования показали, что на протяжении 12 мес терапии дорназой альфа достигнутый уровень качества жизни сохранялся. Балльная оценка самочувствия больных в ходе открытого исследования оставалась относительно стабильной по сравнению с двойным слепым исследованием. Осложнения МВ были сходными у всех больных, входивших в двойное слепое и открытое исследования. В открытом исследовании у больных, ранее получавших плацебо двойным слепым методом, наблюдалось улучшение балльной оценки симптоматики муковисцидоза [28].

Поскольку дорназа альфа является ферментным препаратом, в медицинском сообществе часто возникают вопросы о его возможном негативном влиянии на иммунную систему пациента при постоянной терапии. Этот вопрос также тщательно изучался. Проводились работы по определению антител к дорназе альфа (методом радиоиммунопреципитации).

Большое количество данных было получено в отношении иммуногенных свойств препарата на ранних этапах его создания. В исследованиях 2-й фазы выявлялись антитела, но они не были связаны ни с нежелательными явлениями, ни с анафилаксией [24, 25, 29, 30]. В большом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием почти 900 больных МВ антитела к дорназе альфа были обнаружены у 3–4% участников, получавших препарат 1 или 2 раза в день. Ни у одного пациента не было выявлено IgE-специфических антител к дорназе альфа, а присутствие антител не ассоциировалось с увеличением частоты нежелательных явлений [28]. У больных не было обнаружено никаких патологических изменений в сыворотке и цельной крови на фоне терапии [28]. Было показано, что на фоне терапии дорназой альфа уменьшаются симптомы болезни у пациента с МВ, а качество жизни — улучшается [31].

Модели ингаляторов для доставки дорназы альфа в дыхательные пути

Принципиально важным является, какой небулайзер используется для доставки дорназы альфа в дыхательные пути. Проводились специальные исследования, в результате которых были отобраны следующие джет-небулайзеры: ПАРИ Мастер, ПАРИ Турбо Бой (N, S, SX), ПАРИ Юниор Бой (N, S), ПАРИ Синус; с распылителями типа ЛЛ, ЛЦ или ЛЦ Спринт, а также электронный небулайзер мембранного типа PARI eFlow Rapid (инновационная система), которые доставляют фермент в дыхательные пути в биохимически неизменном виде. Ультразвуковые модели ингаляторов не используются для введения дорназы альфа, поскольку они инактиви-

руют фермент и вызывают недопустимые изменения в свойствах аэрозоля [15, 32, 33]. Таким образом, назначая пациенту с МВ дорназу альфа, всегда надо иметь в наличии соответствующий небулайзер, иначе терапия не будет эффективной.

Исходя из общих правил патогенеза воспаления на слизистой оболочке дыхательных путей (как в нижних отделах, так и в верхних) при МВ, риносинуситы у больных носят хронический характер, часто обостряются, развиваются полипозные процессы в пазухах. Эти ситуации с трудом поддаются традиционным методам терапии [34]. Ранее указывалось, что полипы образуются к 6–10-летнему возрасту пациента, однако в нашем наблюдении, а также в других зарубежных источниках, можно отметить, что они значительно «помолодели» [35]. У 23 детей с МВ изучалась эффективность лечения хронических риносинуситов путем ингаляции дорназы альфа в придаточные пазухи носа с помощью компрессорного ингалятора ПАРИ ЛЦ Синус в дозе 2,5 мг (1 ампула) 1 раз в день. Авторы показали, что необходимо более раннее компьютерно-томографическое обследование у таких больных, особенно при упорно сохраняющейся симптоматике на базисной терапии. А своевременное назначение консервативной терапии приводит к эффективным результатам и дает возможность применить хирургическую тактику в более отдаленные сроки [35, 36].

Дорназа альфа — единственный муколитик, который применяется при МВ, с хорошей доказательной базой эффективности (Ia и A) [37].

Однако, традиционно применяемые при МВ муколитики также преследуют свою цель — изменить реологические свойства секретов дыхательных путей (вязкость, эластичность, адгезию). Принципиально свойства секретов обусловлены наличием двух видов макромолекул: мукоидных гликопротеидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК, о которой было подробно написано выше). Именно на патогенные свойства ДНК направлено многокомпонентное действие дорназы альфа.

Другие формулы муколитиков

Многолетние наблюдения демонстрируют клиницистам положительный лечебный эффект муколитических препаратов; пациенты отмечают облегчение дыхания при их применении. Действие дорназы альфа сравнивали с экспекторантами (гипертоническим раствором и маннитолом), классическими муколитиками (N-ацетилцистеин, нацистелин, 2-меркаптоэтанол сульфонат), пептидными муколитиками (гельсолин и тимозин β4), с рецептором-антагонистом (денуфозолом), декстаном, гепарином, мукорегуляторами (глюкокортикостероидами, антихолинэргическими средствами, индометацином и макролидными антибиотиками), бронходилататорами и даже с сурфактантом [27]. Однако, широкомасштабных исследований при МВ не проводилось. Использование тиоловых реагентов, которые уменьшают число дисульфидных связей в гликопротеидах, спорно, и имеющиеся в настоящее время препараты типа ацетилцистеина, по-видимому, неэффективны в плане уменьшения вязкости инфицированного отделя-

емого. Их эффективность при МВ не имела убедительного доказательства [22, 38].

Молекулы неферментных муколитиков способны по-разному изменять свойство золя и геля, делать мокроту более мобильной для удаления из дыхательных путей, улучшая мукоцилиарный транспорт (см. табл.).

N-ацетилцистеин. Долгие годы N-ацетилцистеин успешно применяется при МВ. Обладая мощным прямым муколитическим эффектом, разрывая дисульфидные мостики кислых мукополисахаридов мокроты с помощью SH-группы, препарат, наряду с дополнительными преимуществами (антиоксидантный, детоксикационный, антидотный эффект), имеет ряд побочных явлений. При приеме внутрь он быстро абсорбируется в пищеварительном тракте, метаболические преобразования в печени занимают от 1 до 8 ч. При этом следует учитывать особенности индивидуальной работы печеночной клетки больного. Более быстрый эффект развивается при ингаляционном пути введения (при непосредственном контакте препарата с вязкой мокротой) или в виде клизмы. Лекарственная форма подбирается врачом, но следует учитывать достаточно высокие дозы, эффективные при МВ: 30–50 мг на 1 кг веса ребенка в день (разделив дозу на несколько удобных приемов).

Амброксол. Контролируемых масштабных исследований по эффективности амброксола при МВ не опубликовано. Однако, хорошо известно, что амброксол гидрохлорид работает по другому принципу: оказывает как бы вторичный муколитический эффект, т.е. опосредованно. Сам амброксол не разжижает мокроту. Он способен активировать движение ресничек, чем улучшает мукоцилиарный транспорт. Важным свойством амброксола является то, что он способен стимулировать продукцию сурфактанта, уменьшая тем самым оседание микроорганизмов на слизистой оболочке дыхательных путей. Описаны также некоторые антиоксидантные и противовоспалительные свойства этой молекулы. Дозы при муковисцидозе применяются также высокие: 5–10 мг на 1 кг веса в день, разделив на несколько удобных приемов. Целесообразно добавлять амброксол к базисной терапии для стимуляции сурфактанта, увлажнения пересушенной слизистой оболочки, при усилении «прожилок» крови в мокроте, легочном кровотечении.

Гипертонический раствор. Идея применять терапию при МВ так называемыми гидраторами была выдвинута давно. Известно, что дыхательные пути при МВ сильно обезвожены, а увеличить влажность поверхности можно с помощью осмотических агентов, называемых гидраторами. Их механизм действия отличается от такового у дорназы альфа, поэтому препараты могут удачно дополнять друг друга. К этой группе относятся (например, в Европе) ингаляционный гипертонический раствор NaCl и маннитол [39, 40].

Механизм действия гипертонического раствора не сложен и понятен: доставленная повышенная концентрация поваренной соли (NaCl) сильно увлажняет бронхиальный секрет, тем самым улучшая мукоцилиарный транспорт. В глобальном смысле происходит своего рода профилактика обострения и риска нового инфицирования. Гипертонический раствор NaCl (2–7%) сокращает легочные обострения и несколько улучшает легочную функцию; по данным систематического обзора, и сейчас

успешно используется у пациентов с МВ тяжелой и средней степени тяжести [41]. Использование гипертонического раствора поваренной соли поддерживается директивами и некоторыми руководствами [42].

Сравнение препаратов муколитического действия показало преимущество дорназы альфа перед гипертоническим раствором. Так, в открытом перекрестном исследовании приняли участие 48 детей, которым в случайном порядке в течение 12 нед были назначены однократный прием дорназы альфа в дозе 2,5 мг (1-я группа), альтернирующий прием дорназы альфа в дозе 2,5 мг (2-я группа), 5 мл 7% гипертонического раствора (NaCl) (3-я группа) дважды в день. Первичным исходом (конечная точка) был показатель $ОФВ_1$, вторичными — ФЖЕЛ, количество обострений, прибавка веса, качество жизни, переносимость физических упражнений и общая стоимость госпитальной помощи. В среднем $ОФВ_1$ увеличился на 16; 14 и 3% у пациентов 1, 2 и 3-й группы, соответственно. Существенной разницы между ежедневным и альтернирующим курсом терапии дорназой альфа не отмечалось (2%; 95% ДИ 4–9; $p = 0,55$). В то же время ежедневный прием дорназы альфа достоверно увеличивал показатель $ОФВ_1$ в сравнении с 3-й группой (8%; 95% ДИ 2–14; $p = 0,01$). Таким образом, результаты показали, что гипертонический раствор, ингалируемый через небулайзер, является менее эффективным в сравнении с ежедневным лечением дорназой альфа, хотя отмечены различия в индивидуальном ответе [43].

Изучался также ИОЛ с целью определения возможностей оценки вентиляционной неравномерности в педиатрической популяции пациентов с МВ, имеющих нормальные показатели спирометрии. В исследование включили 20 пациентов с МВ, получавших лечение гипертоническим раствором в течение 4 нед и изотоническим раствором в случайной последовательности, разделенной 4-недельным периодом отмывки. Первичной конечной точкой являлась динамика ИОЛ при терапии гипертоническим и изотоническим раствором. 4-недельный курс терапии гипертоническим раствором значительно улучшал ИОЛ в сравнении с показателем при терапии изотоническим раствором (1,16; 95% ДИ 0,26–2,05; $p = 0,016$), в то же время другие показатели, такие как спирометрия и качество жизни, не смогли достигнуть достоверной разницы. Порядок рандомизации не оказал существенного влияния на эффект терапии. Таким образом, именно ИОЛ, а не показатели спирометрии, могут выявлять эффект терапии гипертоническим раствором у пациентов с МВ при легких формах болезни [44].

Осуществлялись попытки улучшить качество гипертонического раствора и повысить его муколитическую активность. Проведено проспективное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах контролируемое исследование по применению препарата, содержащего гиалуроновую кислоту (Hyalenb), в сравнении со стандартным гипертоническим раствором с целью оценки влияния гиалуроновой кислоты на переносимость препарата. В исследование было включено 30 пациентов с МВ. Показано, что небулизированная форма гипертонического раствора, содержащего гиалуроновую кислоту, является более эффективной и снижает потребность

в применении бронходилататоров, а также существенно снижает возникновение побочных эффектов в сравнении с гипертоническим раствором [45].

Были проведены довольно сложные исследования, которые доказали эффективность дорназы альфа перед гипертоническим раствором. В эксперименте анализировались кривые вымывания (наклон III альвеолярной фазы) двухкомпонентной смеси инертных газов (гелий и фторид серы). Проведено ретроспективное сравнение данных трех исследований между группами здоровых детей, пациентов, использующих ингаляции гипертонического раствора и дорназы альфа. Ответ на терапию оценивался изменением от исходного уровня (в %) среднего показателя и коэффициента вариации наклона III альвеолярной фазы двухкомпонентной смеси инертных газов. Ретроспективный (posthoc) анализ данных исследования дорназы альфа показал, что оба показателя, отражающие неравномерность вентиляции периферических дыхательных путей (как среднее значение DTG-SIII, так и вариативность CVDTG-SIII), значительно снизились — соответственно, на 63,1 и 95,3%. У пациентов при терапии гипертоническим раствором снижение показателей было несущественным — на 9,6 и 26,6%, соответственно [46].

Маннитол в качестве муколитического средства был предложен позднее. Препарат представляет собой сухой порошок (с высокой молекулярной массой) с сильным осмотическим действием, который задерживает жидкость на слизистой оболочке дыхательных путей (оказывает как бы увлажняющий эффект). В международном исследовании было также отмечено, что он улучшает легочную функцию, в том числе независимо от применения дорназы альфа [47, 48]. Как и гипертонический раствор, маннитол в первую очередь действует раздражающе и требует предварительной дилатации бронхов. Во избежание осложнений целесообразно предварительно провести пробу с препаратом. Были проведены два мультицентровых двойных слепых контролируемых исследования 3-й фазы в параллельных группах, в которых оценивались эффективность и безопасность маннитола среди 600 пациентов с МВ: ингаляции препарата (по 400 мг основная группа, по 50 мг — группа сравнения) проводились дважды в день; длительность терапии составила 26 нед. Показано достоверное увеличение как среднего абсолютного значения $ОФВ_1$ (в мл), так и относительного изменения $ОФВ$ (в % от должного значения) в основной группе пациентов (73,42 мл; 3,56%; оба значения $p < 0,001$) [49]. Но в данный момент клинических исследований по эффективности и особенностям применения маннитола при МВ явно недостаточно.

Унитиол в некоторых работах был описан, как муколитик с умеренной активностью. Препарат относится к группе тиолов: 2,3-димеркаптопропансульфонат. В настоящее время не используется на практике из-за малого лечебного эффекта, неудобства доставки, неудовлетворительных органолептических свойств и развития частых нежелательных явлениях [50].

Ланковутид (Moli1901) относится сегодня к препарату муколитического действия, научные исследования которого активно проводятся [51]. Предположительно,

муколитический эффект препарата довольно сложен. Механизм действия основан на активации секреции внутриклеточного кальция через дублирующий хлорный канал. Вследствие этого транспорт хлора увеличивается, усиливая секрецию жидкости на апикальной поверхности клеток респираторного эпителия дыхательных путей. Grasmann H. с соавторами в своем исследовании показали достоверное увеличение ОВФ-1 у больных МВ, при хорошей переносимости аэрозоля [52].

Обязательным условием для эффективности муколитической терапии являются, к сожалению, забытые медиками правила: достаточно хорошая гидратация больного (прием не менее 1 л соленой воды без газа), выполнение кинезитерапии.

Поскольку формулы неферментных муколитиков разные, что обуславливает различное воздействие на мокроту, их можно успешно сочетать друг с другом в терапии, усиливая эффект. Например, N-ацетилцистеин хорошо сочетается с амброксолом гидрохлоридом или карбоцистеином. Нецелесообразно применять амброксол гидрохлорид в сочетании с карбоцистеином, так как их эффекты практически сходные.

Схемы введения муколитиков могут составляться индивидуально в зависимости и от режима дня пациента, и удобства применения препаратов, с расчетом суточной дозы и разных путей доставки. Например, две дозы амброксола гидрохлорида принимать в виде таблеток утром и вечером (до 16 ч), а днем сделать ингаляцию через небулайзер. Или N-ацетилцистеин принять всю дозу утром. При этом не забывать, что ингаляция дорназы альфа должна проводиться всегда в одно и то же время дня: например, утром или в 12 ч (при 24-часовом действии), не смешивая ее ни с какой другой ингаляцией (за 1 ч до и 2 ч — после).

Внутривенный раствор N-ацетилцистеина применяется также эндоназально, эндобронхиально и в клизмах.

Категорически противопоказано при МВ использование противокашлевых средств, что нередко случается на практике. С одной стороны, муколитики направлены на разжижение мокроты и ее эвакуацию из бронхиального дерева, в том числе с помощью кашлевого рефлекса, а препараты против кашля полностью блокируют кашель и тем самым делают невозможный дренаж: мокрота застаивается в дыхательных путях, развивается «миф о заболачивании легких». Препараты, снимающие кашлевой рефлекс, за очень редким исключением дают больным МВ: например, при коклюше, коревом трахеите, сильном легочном кровотечении, операциях на легких, пневмотораксе.

Все муколитики, кроме дорназы альфа, имеют ограничения по возрасту, что дает возможность внедрять

ее в терапию детей с МВ, в том числе самого раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дорназа альфа (Пульмозим) является препаратом выбора в арсенале лекарственных средств, применяемых при муковисцидозе (препарат входит в Национальную программу здоровья «7 нозологий»). На сегодняшний день он не имеет аналогов по своим комплексным химическим свойствам и воздействию на организм больного МВ. Препарат более чем за 15 лет использования у больных МВ в России доказал свою высокую эффективность и безопасность. В составе базисной терапии при МВ дорназа альфа выполняет важную роль не только в качестве мощного муколитического, но и противовоспалительного и антибактериального средства. Исследования убеждают в необходимости раннего и активного применения этого препарата. Дорназа альфа безопасна у детей самого младшего возраста. Ее целесообразно назначать сразу при постановке диагноза «Муковисцидоз», с профилактической и лечебной целью хронического бронхита и хронического полипозного пансинусита. Лечебный эффект дорназы альфа зависит от строго соблюдения правил по ее использованию. Постоянный прием препарата в сочетании с кинезитерапией и другими базисными лекарственными средствами позволяет пациенту с муковисцидозом вести активный образ жизни, длительно сохраняя стабильную функцию дыхания. Комплексное лечение обеспечивает больному хорошее самочувствие, урежение обострений бронхолегочного процесса, уменьшение числа госпитализаций и значительное повышение качества жизни.

Препараты других химических формул, так называемые неферментные муколитики, также применяются при МВ, хотя в данный момент не имеют доказательной базы. Но такая терапия для борьбы с мукостазом подбирается лечащим врачом, при этом каждый раз должна назначаться индивидуально и добавляться к базисному приему дорназы альфа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Симонова О. И.: получение гонорара за выступление в качестве спикера от фармацевтической компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария).

Горина Ю. В.: отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shak S., Capon D.J., Hellmiss R., Marsters S.A., Baker C.L. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *USA: Proceedings of the National Academy of Science*. 1990; 87: 9188–9192.
2. Lieberman J. Enzymatic dissolution of pulmonary secretions. *American Journal of Diseases of Children*. 1962; 104: 342–348.
3. McCarty M. Purification and properties of deoxyribonuclease isolated from beef pancreas. *Journal of General Physiology*. 1946; 29: 123–139.
4. Armstrong J.B., White J.C. Liquefaction of viscous purulent exudates by deoxyribonuclease. *Lancet*. 1950; 2: 739–742.
5. Chernick W.S., Barbero G.J., Eichel H.J. In vitro evaluation of effect of enzymes on tracheobronchial secretions from patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1961; 27: 589–596.
6. Chernick W.S., Barbero G.J. Composition of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas and bronchiectasis. *Pediatrics*. 1959; 24: 739–745.

7. Potter J., Matthews L.W., Lemm J., Spector S. The composition of pulmonary secretions from patients with and without cystic fibrosis. *American Journal of Diseases of Children*. 1960; 100: 493–495.
8. Matthews L.W., Spector S., Lemm J., Potter J.L. The overall chemical composition of pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchiectasis and laryngectomy. *American Review of Respiratory Diseases*. 1963; 88: 199–204.
9. Симонова О.И., Соловьёва Ю.В., Васильева Е.М. Муколитик с противовоспалительными свойствами для детей с муковисцидозом: дорназа альфа. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (6): 85–90.
10. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (2): 26–32.
11. Shah P., Conwey S., Scott S., Hodson M. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J Respiration*. 2001; 68: 160–164.
12. 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.
13. Rosenstein B.J., Johnson C.A.C. et al. Long-term follow-up of Phase III rhDNase trial. *Pediatric Pulmonology*. 1994; 10 (Suppl.): 113–114.
14. Green J.D. Pharmacological-toxicological expert report on recombinant human deoxyribonuclease I (rhDNase; PulmozymeR). *Human and Experimental Toxicology*. 1994; 13 (Suppl. 1): S1–S42.
15. Shah P.L., Scott S.F., Geddes D.M., Hodson M.E. Two years experience with recombinant human DNase I in the treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*. 1995; 89: 499–502.
16. Kearney C.E., Wallis C.E. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis: Cochrane Review. In: The Cochrane Library, Issue 3. *Oxford: Update Software*. 2002.
17. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 11 (2): 132–139.
18. Amin R., Subbarao P., Lou W., Jabar A., Balkovec S. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011; 37: 806–812.
19. 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): 304–08.
20. Berger M., Sorensen R.U., Tosi M.F. Complement receptor expression on neutrophils at an inflammatory site the pseudomonas infected lung in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 1989; 84: 1303–13.
21. Mc Kensi S., Chowdhury S., Strandvik B., Hodson M.E. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of CF. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42 (10): 928–937.
22. Nash E., Stephenson A., Ratjen F., Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1).
23. 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.
24. Shah P.L., Scott S.F., Fuchs H.J., Geddes D.M., Hodson M.E. Medium term treatment of stable stage cystic fibrosis with recombinant human DNase I. *Thorax*. 1995; 50 (4): 333–8.
25. Hodson M.E. Aerosolized dornase alfa (rhDNase) for therapy of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar; 151 (3 Pt. 2): S70–4.
26. Zach M.S. The role of recombinant human DNase in the treatment of patients with cystic fibrosis: many promises, many problems. *Thorax*. 1996; 51 (7): 750–5.
27. Bakker E.M., Tiddens H.A. Pharmacology, clinical efficacy and safety of recombinant human DNase in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2007 Dec; 1 (3): 317–29.
28. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W., Rosenstein B.J., Smith A.L., Wohl M.E. For the Pulmozyme Study Group. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1994; 331: 637–642.
29. Hubbard R.C., McElvaney N.G., Birrer P., Shak S., Robinson W.W., Jolley C., Wu M., Chernick M.S., Crystal R.G. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992 Mar 19; 326 (12): 812–5.
30. Aitken M.L., Burke W., McDonald G., Shak S., Montgomery A.B., Smith A. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis. A phase 1 study. *JAMA*. 1992 Apr 8; 267 (14): 1947–51.
31. Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*. 2001; 139: 813–820.
32. Shah P.L., Scott S.F., Geddes D.M. et al. An evaluation of two aerosol delivery systems for rhDNase. *European Respiratory Journal*. 1997; 10: 1261–1266.
33. Fiel S.B., Fuchs H.J., Johnson C. et al. Comparison of three jet nebuliser aerosol delivery systems used to administer recombinant human DNase I to patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1995; 108: 153–156.
34. Mainz J.G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 10–14.
35. 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.
36. Mainz J.G., Mentzel H.J., Schneider G. et al. Sinu-nasal inhalation of dornase alfa in CF. Results of a double-blind placebo-controlled pilot trial. *J Cystic Fibrosis*. 2008; 7: 27.
37. Jones A.P., Wallis C.E. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 3.
38. Boat T.F. Cystic Fibrosis. In: Textbook of Respiratory Medicine, J.F. Murray, J.A. Nadel (eds). *Saunders WB, Philadelphia*. 1988; 1: 1126–1152.
39. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., Kashirskaya N.J. et al. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13: S23–42.
40. Heijerman H., Westerman E., Conway S., Touw D. Gerd Doring for the consensus working group 1. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 295–315.
41. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2.
42. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A., Mueller G., Hadjilias D., Hoag J.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 680–9.
43. Suri R., Metcalfe C., Wallis C., Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 37: 305–310.
44. Amin R., Subbarao P., Jabar A., Balkovec S., Jensen R. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010; 65: 379–383.
45. Furnari M.L., Termini L., Traverso G., Barralle S., Bonaccorso M.R. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized double-blind, controlled study. *Thorax*. 2012; 6: 315.
46. Singer F., Stanojevic S., Yamine S., Subbarao P., Jensen R. Effects of dornase alfa and hypertonic saline on gas mixing in lung periphery in children with cystic fibrosis. Abstracts of ERS International Congress. *Eur Resp Journal*. 2014; 44 (Suppl.): 58.
47. Bilton D., Robinson P., Cooper P., Gallagher C.G., Kolbe J., Fox H. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J*. 2011; 38: 1071–80.
48. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K., Flume P.A., Fox H.G., Geller D.E. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 645–52.
49. Bilton D., Bellon G., Charlton B., Cooper P., De Boeck K., Flume P.A. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013; 12: 367–376.
50. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А., Романова Л.К., Симонова О.И., Черняев А.Л., Чикина С.Ю. Мукоактивная терапия. Под ред. Чучалина А.Г., Белевского А.С. М.: Издательский дом «Атмосфера», 2006. 104–124 с.
51. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М. 2014. С. 426–427.
52. Grasmann H., Stehling F., Bruner H., Widmann R., Laliberte T.W., Molina L. et al. Inhalation of Moli1901 in patients with CF. *Chest*. 2007; 131: 1461–1466.