

ISSN 0031-403x (Print)  
ISSN 1990-2182 (Online)

---

# *Педиатрия*

*Журнал имени Г.Н. Сперанского*

---

*Е.И. Кондратьева, В.В. Шагрина, Е.Г. Фурман, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман,  
Е.К. Жекайте, О.И. Симонова, М.А. Мухина, О.В. Высоколова, Е.Е. Якушина,  
Н.А. Ильенкова, С.В. Тришина, О.И. Голубцова, Ю.С. Пинегина,  
Т.И. Сафонова, Е.А. Васильева, С.И. Акельев*

**ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИГЕРАЗА®  
(ДОРНАЗА АЛЬФА) ПО РЕЗУЛЬТАТАМ  
МНОГОЦЕНТРОВОЙ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ  
ПОСТМАРКЕТИНГОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА**

**РЕПРИНТ**

***2021/Том 100/№3***



**18+**



Е.И. Кондратьева<sup>1</sup>, В.В. Шагрина<sup>2</sup>, Е.Г. Фурман<sup>2</sup>, А.Ю. Воронкова<sup>1</sup>, В.Д. Шерман<sup>1</sup>,  
Е.К. Жекайте<sup>1</sup>, О.И. Симонова<sup>3</sup>, М.А. Мухина<sup>4</sup>, О.В. Высоколова<sup>4</sup>, Е.Е. Якушина<sup>4</sup>,  
Н.А. Ильенкова<sup>5</sup>, С.В. Тришина<sup>6</sup>, О.И. Голубцова<sup>7</sup>, Ю.С. Пинегина<sup>8</sup>, Т.И. Сафонова<sup>9</sup>,  
Е.А. Васильева<sup>10</sup>, С.И. Акельев<sup>11</sup>

## ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИГЕРАЗА® (ДОРНАЗА АЛЬФА) ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОЦЕНТРОВОЙ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ ПОСТМАРКЕТИНГОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь, <sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва, <sup>4</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, <sup>6</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, <sup>7</sup>БУ «Республиканская детская клиническая больница», г. Чебоксары, <sup>8</sup>ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», г. Новосибирск, <sup>9</sup>ГБУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница», г. Омск, <sup>10</sup>ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», г. Самара, <sup>11</sup>ГБУЗ «Волгоградская детская клиническая больница», г. Волгоград, РФ



Целью программы было изучение переносимости препарата Тигераза® у пациентов с муковисцидозом (МВ) всех возрастов в рутинной клинической практике. Дизайн исследования: ретроспективное открытое неконтролируемое сравнительное многоцентровое сплошное. Материалы и методы исследования: были собраны ретроспективные данные клинических наблюдений из медицинских карт пациентов с МВ о применении препарата Тигераза®. Результаты: терапию препаратом Тигераза® хорошо переносили 668 (93,4%) из 715 включенных в исследование пациентов. У 47 (6,6%) пациентов было зарегистрировано 127 нежелательных реакций (НР), связанных с применением препарата Тигераза®. Чаще всего встречались НР со стороны дыхательной системы. Среди них преобладал кашель, отмеченный у 24 (3,4%) пациентов, и повышенная вязкость бронхиального секрета у 10 (1,4%) пациентов. Среди всех включенных в исследование доля пациентов, у которых НР были зарегистрированы на основании клинических проявлений (3,9%), статистически значимо не отличалась от доли пациентов, у которых НР были зарегистрированы на основании только жалоб (2,8%) ( $p=0,30$ ). Распределение НР по источнику регистрации и месту проживания пациентов не зависело от их пола и возраста. Регистрация НР в различных регионах страны статистически значимо различалась как по частоте, так и по источнику выявления ( $p<0,001$ ). В нескольких регионах НР не были зафиксированы, а у пациентов, проживающих в г. Москве, зарегистрировано самое большое количество НР, причем большая их часть – только на основании жалоб пациентов. Для 22 пациентов (47% от числа пациентов с НР) были проведены врачебные комиссии по поводу НР, причем только у 8 (17% от числа пациентов с НР) из них – с участием специалистов, имеющих опыт терапии пациентов с МВ. У 29 пациентов (62% случаев от числа пациентов с НР) развитие НР не потребовало прекращения терапии препаратом Тигераза®. Заключение: большинство пациентов с МВ (93,4%) хорошо переносили терапию препаратом Тигераза®.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дорназа альфа, нежелательные реакции.

### Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф., зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза МГНЦ, зав. каф. генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования МГНЦ, руководитель центра муковисцидоза ДКМЦМО  
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1  
Тел.: (495) 111-03-03  
elenafpk@mail.ru

Статья поступила 7.04.21  
Принята к печати 4.05.21

### Contact Information:

Kondratyeva Elena Ivanovna – D. Med. Sc., Prof., Head, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics, Head, Department of Genetics of Respiratory System Disease, Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Centre for Medical Genetics, Head, Center for Cystic Fibrosis, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region  
Address: 1 Moskvorechye ul., Moscow, 115478, Russia  
Phone: (495) 111-03-03  
elenafpk@mail.ru  
Received on Apr. 7, 2021  
Submitted for publication on May 4, 2021

**Цит.:** Е.И. Кондратьева, В.В. Шадрина, Е.Г. Фурман, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман, Е.К. Жейкайте, О.И. Симонова, М.А. Мухина, О.В. Высоколова, Е.Е. Якушина, Н.А. Ильенкова, С.В. Тришина, О.И. Голубцова, Ю.С. Пинегина, Т.И. Сафонова, Е.А. Васильева, С.И. Акельев. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (3): 218–226.

E.I. Kondratyeva<sup>1</sup>, V.V. Shadrina<sup>2</sup>, E.G. Furman<sup>2</sup>, A.Yu. Voronkova<sup>1</sup>, V.D. Sherman<sup>1</sup>, E.K. Zhekaite<sup>1</sup>, O.I. Simonova<sup>3</sup>, M.A. Mukhina<sup>4</sup>, O.V. Vysokolova<sup>4</sup>, E.E. Yakushina<sup>4</sup>, N.A. Ilenkova<sup>5</sup>, S.V. Trishina<sup>6</sup>, O.I. Golubtsova<sup>7</sup>, Yu.S. Pinegina<sup>8</sup>, T.I. Safonova<sup>9</sup>, E.A. Vasilieva<sup>10</sup>, S.I. Akeliev<sup>11</sup>

## ESTIMATION OF POSSIBILITY OF APPLICATION OF TIGERASE® (DORNASE ALFA) DRUG ON THE RESULTS OF A MULTICENTER SCIENTIFIC PROGRAM OF POST-MARKETING USE OF THE DRUG

<sup>1</sup>Research Center for Medical Genetics, Moscow, <sup>2</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Perm Krai, <sup>3</sup>National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, <sup>4</sup>Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, <sup>5</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, <sup>6</sup>Crimea Medical Academy of the Crimea Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, <sup>7</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary, <sup>8</sup>Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, <sup>9</sup>Regional Children's Clinical Hospital», Omsk, <sup>10</sup>Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova», Samara, <sup>11</sup>Volgograd Regional Children's Clinical Hospital, Volgograd, Russia

The aim of the program was to study the tolerability of Tigerase® in patients with cystic fibrosis (CF) of all ages in routine clinical practice. Study design: retrospective open uncontrolled comparative multicenter solid. Materials and methods of research: retrospective data of clinical observations were collected from medical records of patients with CF on the use of Tigerase®. Results: therapy with Tigerase® was well tolerated by 668 (93,4%) of 715 patients included in the study. In 47 (6,6%) patients, 127 adverse reactions (ADRs) associated with the use of Tigerase® were recorded. ADRs from the respiratory system were the most common. Of these, 24 (3,4%) were coughing and 10 (1,4%) had increased viscosity of bronchial secretion. Among all patients included in the study, the proportion of patients in whom ADRs were registered based on clinical manifestations (3,9%) did not differ statistically significantly from the proportion of patients in whom ADRs were recorded based on complaints only (2,8%) ( $p=0,30$ ). The distribution of ADRs by the source of registration and place of residence of patients did not depend on their gender and age. Registration of ADRs in different regions of the country differed statistically significantly both in frequency and in the source of detection ( $p<0,001$ ). ADRs were not recorded in several regions, and the largest number of ADRs were registered in patients living in Moscow, and most of them were based only on patient complaints. 22 patients (47% of the number of patients with ADR) had medical commissions for ADR, and only in 8 (17% of the number of patients with ADR) of them had expertise of specialists with experience in the treatment of patients with CF. In 29 patients (62% of the number of patients with ADR), the development of ADR did not require cessation of the Tigerase® therapy. Conclusion: in the majority of CF patients (93,4%) tolerated the Tigerase® therapy well.

**Keywords:** cystic fibrosis, dornase alfa, adverse reactions.

**For citation:** E.I. Kondratyeva, V.V. Shadrina, E.G. Furman, A.Yu. Voronkova, V.D. Sherman, E.K. Zhekaite, O.I. Simonova, M.A. Mukhina, O.V. Vysokolova, E.E. Yakushina, N.A. Ilenkova, S.V. Trishina, O.I. Golubtsova, Yu.S. Pinegina, T.I. Safonova, E.A. Vasilieva, S.I. Akeliev. Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post-marketing use of the drug. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (3): 218–226.

Повышение вязкости бронхиального секрета играет ключевую роль в формировании хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе при муковисцидозе (МВ). Большая часть изменений в легких может быть результатом воспалительных реакций, развивающихся вследствие высвобождения нейтрофилами протеолитических ферментов [1]. Наличие густого вязкого секрета в бронхах при МВ определяет необходимость регулярного применения муко-

литических препаратов, улучшающих реологические свойства мокроты.

Одним из препаратов для базовой муколитической терапии при МВ является дорназа альфа [2]. С 2000 г. дорназа альфа входит в программу высокочастотных нозологий (в настоящее время в составе 14 нозологий [3]).

Цели муколитической терапии при МВ – нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспор-

та, который обеспечивает эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. Проведение муколитической терапии, во избежание ухудшения функции внешнего дыхания, особенно у детей младшего возраста, должно контролироваться врачом у больных со сниженным кашлевым рефлексом [1].

Дорназа альфа является очищенным раствором рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы. Механизм действия препарата при ингаляционном применении заключается в расщеплении молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. Дорназа альфа снижает вязкость секрета верхних и нижних дыхательных путей, ее назначают всем больным со смешанной и респираторной формами МВ независимо от возраста, показателей функции внешнего дыхания, в том числе до начала клинических проявлений болезни [1].

В многочисленных контролируемых исследованиях подчеркивается, что применение дорназы альфа (Пульмозим®, Ф. ХОФФМАН-ЛЯ РОШ ЛТД, Швейцария) улучшает функцию легких у больных МВ [4], в том числе при длительном применении у детей [5, 6]. Продолжительное использование препарата ассоциировано со снижением скорости уменьшения  $ОФВ_1$  [7], в особенности у пациентов с изначально сниженной функцией легких [8]. Следует подчеркнуть, что для препарата наряду с муколитическими характерны противовоспалительные и антибактериальные свойства. Они обеспечиваются за счет снижения концентрации эластазы и ИЛ-8 в мокроте, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения концентрации нейтрофильной эластазы и ИЛ-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), влияния на биопленки мукоидной синегнойной палочки, снижения содержания матриксных металлопротеиназ в ЖБАЛ, т.е. уменьшения вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [9, 10]. Изучаются факторы, влияющие на фармакокинетические параметры дорназы альфа при МВ (пол пациента, нутритивный статус, сопутствующая терапия), для определения оптимального дозирования препарата [11]. При использовании дорназы альфа затраты на медицинскую помощь, связанную с инфекциями дыхательных путей при МВ, значительно снижались [12].

Развития существенных нежелательных реакций (НР) при лечении дорназой альфа не отмечено. Возможно появление фарингита, ларингита, ринореи, бронхоспазма и гипертермии. Обычно побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены терапии [13].

Хотя FDA одобрило применение дорназы альфа при терапии заболеваний легких только у пациентов с МВ, в ходе контролируемых испыта-

ний показана ее эффективность в лечении эмпиемы при внутрисплевральном комбинированном применении с тканевым активатором плазминогена [14]. Особое внимание заслуживает использование дорназы альфа при поражении носовых пазух у пациентов с МВ [15]. Согласно регистру пациентов с МВ в РФ в 2018 г. 28,3% пациентов с полипами околоносовых пазух получали дорназу альфа интраназально (27,0% – дети и 32,0% – взрослые) [16].

Описан опыт использования дорназы альфа при лечении тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного SARS-CoV-2 [17, 18].

Таким образом, дорназа альфа – муколитический препарат, который действует на все три звена «порочного круга» МВ – обструкцию, инфекцию и воспаление. Препарат следует считать базовым муколитиком и назначать всем больным МВ сразу после постановки диагноза [2].

В РФ разработан биоаналогичный препарат дорназы альфа под торговым наименованием Тигераза® (Генериум, Россия. Регистрационное удостоверение ЛП-005537), прошедший исследование в соответствии с международными требованиями и зарегистрированный как средство для симптоматической терапии в комбинации со стандартной терапией МВ у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких не менее 40% от нормы [19, 20].

Были проведены необходимые исследования клинической эффективности и безопасности препарата Тигераза®, где препарат продемонстрировал профиль безопасности, схожий с профилем безопасности препарата Пульмозим® у взрослых пациентов [21]. Исследований по оценке переносимости препарата Тигераза® у детей ранее не проводилось.

Цель исследования: оценка переносимости применения препарата Тигераза® у пациентов с МВ всех возрастов в рутинной клинической практике.

#### Материалы и методы исследования

Для оценки переносимости терапии препаратом Тигераза® была проведена неинтервенционная программа «Российская многоцентровая научная программа постмаркетингового применения препарата Тигераза®» (протокол DRN-CFR-R от 05.10.2020 г). В исследовании приняли участие 10 клинических центров (Москва, Московская область, Красноярский край, Самарская область, Новосибирская область, Омская область, Пермский край, Волгоградская область, Чувашская Республика, Республика Крым), имеющие опыт ведения пациентов с МВ.

В ходе данной научной программы в течение октября–декабря 2020 г. в указанных клинических центрах были собраны ретроспективные записи первичной документации по сплошной выборке пациентов с диагнозом МВ, получавших или получающих на момент сбора информа-



Таблица 1

## Распределение пациентов с МВ, получавших препарат Тигераза®, по возрастным группам

Группа	n/N	% (95% ДИ)
От 0 до 2 лет	56/715	7,8% (6,0–10,1%)
От 2 до 6 лет	161/715	22,5% (19,5–25,8%)
От 6 до 12 лет	302/715	42,2% (38,6–46,0%)
От 12 до 18 лет	175/715	24,5% (21,4–27,8%)
18 лет и старше	21/715	2,9% (1,9–4,5%)

ции терапию препаратом Тигераза® (с началом терапии не ранее ноября 2019 г.).

**Дизайн исследования:** ретроспективное открытое неконтролируемое сравнительное многоцентровое сплошное.

Популяцию для анализа составили данные 715 пациентов различного возраста (от 1 мес. до 50 лет), получавших терапию препаратом Тигераза® (табл. 1). Медиана возраста пациентов в выборке в целом составила 8 (5; 12) лет. Пациенты мужского пола – 49,9% (357 чел.), пациенты женского пола – 50,1% (358 чел.).

В ходе настоящего проекта не было предусмотрено какое-либо вмешательство в обычную клиническую практику, в том числе проведение дополнительных специальных процедур сбора информации. Был предусмотрен исключительно ретроспективный анализ медицинской документации – медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у), и медицинских карт стационарных больных (форма № 003/у) без сбора идентифицирующих пациента данных. Первичную документацию субъектов программы тщательно анализировали в отношении развития НР путем оценки записей о жалобах, объективном осмотре, инструментальном обследовании и контроле лабораторных показателей [22]. Всю обезличенную информацию вносили в электронную таблицу-опросник.

Поскольку программа была неинтервенционной и ретроспективной и информация о пациентах вносилась в таблицу-опросник в обезличенном виде (не содержала фамилию, имя и отчество пациента), подписания информированного согласия не требовалось.

Под НР понимали любую неблагоприятную и непреднамеренную реакцию организма, для которой нельзя было исключить причинно-следственную связь с применением лекарственного препарата [22].

Также учитывали источник получения информации о НР – со слов пациента/законного представителя пациента или на основании зарегистрированных врачом клинических проявлений.

#### Расчет объема выборки

При уровне ошибки I рода 5% и предполагаемой частоте развития НР 6% по данным сравнительного исследования у взрослых [21] с предельной ошибкой выборки в 2% объем выборки составляет 542 пациента.

В анализ были включены данные всех пациентов, получавших или получающих на момент сбора информации терапию препаратом Тигераза® в рамках

государственной программы в определенных выше регионах РФ. Объем выборки составил 715 пациентов, что является заведомо достаточным для получения статистически значимых различий.

#### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ данных проводили с помощью языка программирования статистических расчетов R версии 4.0.3 [23]. За уровень статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ .

Основной популяцией анализа была популяция FAS (full analysis set), в нее вошли все включенные в исследование пациенты. Дополнительно с целью описания основных характеристик пациентов выделяли группы по полу, возрасту, месту проживания, а также по источнику регистрации НР.

Определение распределения пациентов по значениям количественных показателей проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка, при  $p < 0,05$  распределение признавали отличным от нормального. Описание количественных показателей было представлено в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении пациентов в популяции/группе по значениям показателя или в виде медианы и 25–75% перцентилей –  $Me$  (25%; 75%) в случае распределения, отличного от нормального.

Описание качественных показателей было представлено в виде числа наблюдений с определенным значением показателя в популяции/группе (n), числа непропущенных значений показателя (N), доли определенных значений показателя (%), а также 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Сравнения пациентов двух независимых групп по значениям количественных показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении пациентов по значениям показателей в группах и с помощью критерия Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнение пациентов трех и более групп по значениям количественных показателей проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

Сравнения между числом наблюдений в группах по значениям качественных показателей проводили с помощью критерия  $\chi^2$  (с поправкой Йетса при ожидаемых частотах значений показателя менее 10, но более 5) или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах значений показателя менее 5) [24].

Данные о НР были закодированы с использованием медицинского словаря MedDRA версии 23.0 на русском языке.

Таблица 2

**Распределение пациентов,  
получавших препарат Тигераза®,  
в зависимости от места проживания**

Регионы	Кол-во пациентов, включенных в исследование	
	п	%
Москва	250	35,0
Московская область	110	15,4
Красноярский край	75	10,5
Самарская область	70	9,8
Новосибирская область	45	6,3
Омская область	40	5,6
Пермский край	40	5,6
Волгоградская область	30	4,2
Чувашская Республика	30	4,2
Республика Крым	25	3,4
<b>Итого</b>	<b>715</b>	<b>100</b>

### Результаты

У 47 (6,6%) пациентов были зарегистрированы 127 НР на применение препарата Тигераза®. Среди пациентов с развившимися НР было 46% (22 чел.) пациентов мужского пола и 54% (26 чел.) пациентов женского. Медиана возраста пациентов с НР составила 6 (3; 11) лет.

Пациенты с НР статистически значимо не отличались ( $p=0,43$ ) по полу в зависимости от источника регистрации НР: из 20 пациентов с НР, зарегистрированными по жалобам пациента/законных представителей, 55% (11 чел.) составили пациенты мужского пола и 45% (9 чел.) – женского пола. Из 28 пациентов с НР, зарегистрированных на основании клинических проявлений, пациенты мужского и женского пола составили 39% (11 чел.) и 61% (17 чел.) соответственно.

Также пациенты с НР не отличались по полу в зависимости от места проживания: в Москве пациенты мужского и женского пола составили 55% (12 чел.) и 45% (10 чел.) соответственно, в Московской области – 67% (2 чел.) и 33% (1 чел.), в Красноярском крае – 36% (4 чел.) и 64% (7 чел.), в Республике Крым – 0% (0 чел.) и 100% (2 чел.), в Новосибирской области – 43% (3 чел.) и 57% (4 чел.), в Омской области – 100% (1 чел.) и 0% (0 чел.), в Республике Чувашия – 0% (0 чел.) и 100% (2 чел.) соответственно ( $p=0,52$ ).

Медиана возраста пациентов с НР, зарегистрированными по жалобам пациентов/законных представителей, составила 7,5 (2; 11,5) года, пациентов с НР, зарегистрированными на основании клинических проявлений, – 6 (4,8; 9,3) лет ( $p=0,84$ ).

Медиана возраста пациентов с НР, проживающих в Москве, составила 7,5 (3,3; 13,8) года, в Московской области – 5 (3,5; 5,5) лет, в Красноярском крае – 6 (5,0; 8,5) лет, в Республике Крым – 13,5 (12,3; 14,8) года, в Новосибирской области – 8 (4; 9) лет, в Омской



Рис. 1. НР, зарегистрированные у пациентов, получавших препарат Тигераза® (N=715), %.

области – 1 (1; 1) год, в Республике Чувашия – 1 (1; 1) год ( $p=0,13$ ).

Таким образом, распределение НР по виду регистрации и месту проживания пациентов не зависело от их пола и возраста.

Среди пациентов, данные которых вошли в исследование, суммарно 50,4% пациентов наблюдались в г. Москве и Московской области (табл. 2).

У одного пациента НР были зарегистрированы как на основании жалоб пациента/родителей, так и на основании объективного осмотра, поэтому сумма частот пациентов во втором столбце табл. 3 превышает 47 чел.

Среди всех пациентов, включенных в исследование ( $n=715$ ), доля пациентов, у которых НР были зарегистрированы на основании клинических проявлений (3,9%), статистически значимо не отличалась от доли пациентов, у которых НР были отмечены только на основании жалоб (2,8%) ( $p=0,30$ ) (табл. 3). Однако у некоторых пациентов было зарегистрировано несколько НР (от 1 до 10 НР на пациента, медиана числа НР составила 3 (1,5; 3), и доля НР, зарегистрированных на основании клинических проявлений (11,5%), была статистически значимо выше доли НР, зафиксированных на основании жалоб пациентов или их представителей (6,3%) ( $p=0,001$ ).

Доли зарегистрированных НР по классам систем органов согласно словарю MedDRA представлены на рис. 1. Чаще всего фиксировали НР класса «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения» (9,8%). Среди них преобладали кашель, который был отмечен у 24 (3,4%) пациентов, и повышенная вязкость бронхиального секрета у 10 (1,4%) пациентов, при этом кашель развивался чаще.

На втором месте по частоте встречаемости находились НР классов «Общие нарушения и реакции в месте введения» (2,4%), «Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки» (2,2%) и «Желудочно-кишечные нарушения» (1,3%). Среди НР класса «Общие нарушения и реакции в месте введения» преобладали НР с предпочтительным термином «Недостаточное действие терапевтического продукта» (1,4%), они были зафиксированы врачами из Красноярска и Новосибирска. В первичной документации эти НР

Таблица 3

**Распределение НР у пациентов, получавших препарат Тигераза®, в зависимости от вида регистрации (n=715)**

Регистрация НР	Количество пациентов с зарегистрированными НР*		Количество НР	
	n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)
На основании жалоб пациентов и/или их законных представителей	20/715	2,8 (1,8–4,4%)	45/715	6,3%, (4,7–8,4%)
На основании клинических проявлений НР врачами поликлиник или специалистами, оказывающими помощь пациентам с МВ	28/715	3,9 (2,7–5,7%)	82/715	11,5% (9,3–14,1%)
Критерий	$\chi^2$ , p=0,25		$\chi^2$ , p=0,001	

описывались врачами как отсутствие или недостаток муколитического эффекта. Сыпь в месте применения развилась у 4 (0,6%) пациентов, НР, характеризовавшиеся локальным отеком и эрозиями слизистой оболочки полости рта, – у одного (0,1%) пациента каждая НР.

НР класса «Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки» были представлены сыпью у 8 (1,1%) пациентов, зудом, крапивницей и эксфолиацией кожи у 2 (0,3%) пациентов каждая НР и болезненностью кожных покровов у одного (0,1%) пациента. НР класса «Желудочно-кишечные нарушения» были представлены тошнотой и рвотой у 2 (0,3%) пациентов каждая НР, а также болью в животе, сухостью губ и хейлитом – каждая НР у одного (0,1%) пациента.

НР остальных классов систем органов встречались менее чем в 1% случаев.

Все зарегистрированные в ходе программы НР были ожидаемыми, информация о них представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Тигераза® и референтного препарата Пульмозим® [26].

Статистически значимых различий между регистрацией НР по данным жалоб пациентов или их законных представителей или по регистрации клинических проявлений НР у пациентов различного возраста получено не было (p=0,90) (рис. 2).

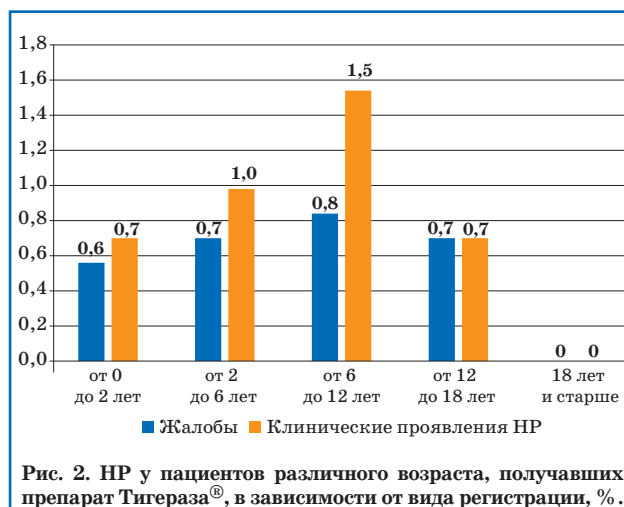


Рис. 2. НР у пациентов различного возраста, получавших препарат Тигераза®, в зависимости от вида регистрации, %.

Доли пациентов и ДИ для долей рассчитывали от общего числа пациентов в популяции (n=715).

По результатам анализа установлено, что НР наблюдались в различных регионах с разной частотой, а также отличались по источнику регистрации (рис. 3).

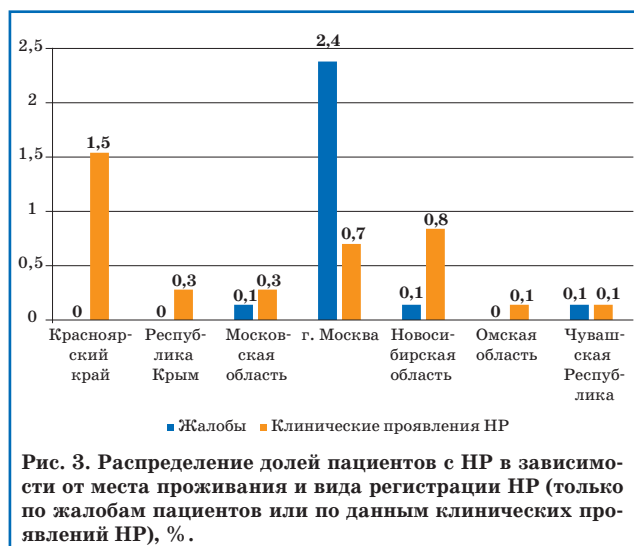
Доли пациентов рассчитывали от общего числа пациентов в популяции (n=715). Волгоградская область, Пермский край и Самарская область не представлены на рисунке, так как в данных регионах на момент проведения исследования НР не были зарегистрированы.

Таблица 4

**Распределение пациентов с НР и числа НР в зависимости от места проживания пациентов, получавших Тигеразу® (n=715)**

Регионы	Число включенных пациентов в регионе	Число лиц с НР	Число НР	% от всех НР (n=127)
Москва	250	22	46	36,2
Красноярский край	75	11	40	31,5
Новосибирская область	45	7	22	17,3
Чувашская Республика	30	2	10	7,9
Московская область	110	3	6	4,7
Республика Крым	25	2	2	1,6
Омская область	40	1	1	0,8
Волгоградская область	30	0	0	0
Пермский край	40	0	0	0
Самарская область	70	0	0	0





У пациентов, проживающих в г. Москве, что ожидаемо в силу большего числа пациентов, зарегистрировано самое большое количество НР – 46 (36,2%) НР (табл. 4).

Число НР в различных регионах отличалось в зависимости от вида регистрации НР. В Москве преобладали НР, зарегистрированные только на основании жалоб пациентов или их законных представителей, – 32/46 (70%) НР. В Новосибирской области преобладали НР, зарегистрированные по данным клинических проявлений, – 19/22 (86%) НР; в Красноярском крае НР были зарегистрированы только по данным клинических проявлений – 40/40 (100%) ( $p < 0,001$ ).

Почти для половины пациентов с НР (22 чел., 47%) были проведены врачебные комиссии по поводу НР, и только у 8 чел. (17%) из них – с участием специалистов, имеющих опыт терапии пациентов с МВ.

Семнадцати пациентам (36%) на фоне развития НР потребовалась приостановка терапии препаратом Тигераза® с последующим возобновлением. У 18 пациентов (38%) применение препарата Тигераза® было прекращено вследствие развившихся НР.

### Обсуждение

Муколитическая терапия согласно клиническим рекомендациям [2] показана всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания) и проводится с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации. Дорназа альфа разрывает водородные связи молекул ДНК, основной составляющей гнойной мокроты, и является базисной муколитической терапией, обеспечивает эффект в течение суток [25].

Отечественный препарат Тигераза® хорошо переносят 93,4% пациентов, и количество НР не превышало частоты НР при использовании референтного препарата Пульмозим® [26]. Большинство зарегистрированных НР при применении препарата Тигераза® наблюдались со

стороны дыхательной системы, что объясняется патофизиологическими механизмами развития заболевания и путем введения препарата. Кроме того, муколитические препараты прежде всего влияют на возможность свободного отделения мокроты, изменяя ее реологические свойства. Усиление кашля и увеличение количества мокроты – ожидаемый эффект муколитической терапии [27, 28]. При МВ все способы разжижения мокроты необходимо комбинировать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии [2].

Описанные НР не отличались от НР к оригинальному препарату Пульмозим®, их количество не превышало частоту описанных реакций при клинических исследованиях [29]. Согласно инструкции препарата Пульмозим® у детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет чаще, чем у пациентов старшей группы, наблюдались кашель и ринит [26]. В связи с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, кожи и слизистых оболочек у маленьких детей рекомендовано дорназу альфа в возрасте до 5 лет применять с осторожностью [19, 26]. В нашем исследовании число взрослых составило 21 чел. (3%), НР в группе взрослых не были зафиксированы, однако в ранее проведенном исследовании частота НР у взрослых составила 6% и статистически значимо не отличалась от группы пациентов, получавших Пульмозим® [21].

Среди всей популяции, включенной в исследование ( $n=715$ ), доля пациентов, у которых НР были зарегистрированы на основании наблюдаемых клинических проявлений, статистически значимо не отличалась от доли пациентов, у которых НР были зарегистрированы только на основании жалоб ( $p=0,30$ ). Вместе с тем имелись статистически значимые различия по частоте и по источнику регистрации среди регионов ( $p < 0,001$ ). У пациентов, проживающих в г. Москве, большая часть НР зарегистрирована только на основании жалоб пациентов, тогда как в остальных регионах преобладали данные о регистрации НР по данным клинических проявлений.

Примечательно, что только в  $1/3$  случаев (для 8 пациентов из 22) в состав врачебной комиссии по рассмотрению НР входили специалисты, имеющие опыт оказания медицинской помощи пациентам с МВ.

Так как данная программа носила ретроспективный характер, ожидалось, что объем данных, собранный по каждому из пациентов, мог варьировать в достаточно широких пределах, что могло быть источником систематической ошибки. Также ее источником могло оказаться отсутствие рандомизации при отборе записей. Специальных методов контроля систематической ошибки протоколом программы предусмотрено не было, поэтому она не оценивалась количественно.

Предполагалось, что все пациенты с МВ проходили лечение и наблюдались согласно локаль-

ным для центров стандартам терапии и ведения документации, поэтому подразумевалось, что основные переменные анализа (частоты НР) будут доступны для большинства участников программы.

Ограничением исследования следует считать его ретроспективность, когда не было предусмотрено какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику, в том числе проведения каких-либо специальных дополнительных процедур сбора информации.

### Заключение

Отмечена хорошая переносимость препарата Тигераза® у 668/715 (93,4%) пациентов с МВ. Зарегистрировано 127 НР у 47 (6,6%) пациентов. Нежелательные явления соответствовали уже известным, ранее выявленным в исследованиях референтного препарата дорназы альфа Пульмозима®. Чаще всего наблюдались НР со стороны дыхательной системы. Среди них преобладали кашель, зарегистрированный у 24 (3,4%) пациентов, и повышенная вязкость бронхиального секрета у 10 (1,4%) пациентов, что может быть как проявлением основного заболевания, так и эффектом применения муколитического препарата дорназы альфа. У 29/47 пациентов (62% от числа пациентов с НР) развитие НР не потребовало прекращения терапии препаратом Тигераза®.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** сбор данных проведен при поддержке компании АО «ГЕНЕРИУМ». Независимый анализ данных проведен Региональной общественной организацией инвалидов «Здоровье человека».

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** Data collection was carried out with the support of «Generium» OJSC. An independent analysis of the data was performed by the «Human Health» Regional Public Organization of Disabled People.

**Publisher's Note:** Pediatra LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.


Kondratyeva E.I.  0000-0001-6395-0407


Shadrina V.V.  0000-0002-2588-2260


Furman E.G.  0000-0002-1751-5532

Voronkova A.Yu.  0000-0002-8183-7990

Sherman V.D.  0000-0003-2206-1528

Zhekaite E.K.  0000-0001-5013-3360


Simonova O.I.  0000-0002-2367-9920

Mukhina M.A.  0000-0002-8329-386X

Vysokolova O.V.  0000-0003-4155-2226

Yakushina E.E.  0000-0001-7090-0395


Ilenkova N.A.  0000-0001-8058-7806

Trishina S.V.  0000-0003-3489-2759

Golubtsova O.I.  0000-0002-0748-0938

Pinegina Yu.S.  0000-0001-5894-1055

Safonova T.I.  0000-0002-0280-0226

Akeliev S.I.  0000-0002-1087-8525

### Список литературы

1. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» 2018. 2-е изд. Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, ред. М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2018: 356.
2. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей». М., 2020. [Электронный ресурс]. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/372> (дата обращения: 30.01.2021).
3. Приказ Минздрава РФ от 13.08.2019 № 635н «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга движения и учета в субъектах Российской Федерации лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, доведения до сведения уполномоченных органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации полученных по результатам мониторинга данных и согласования перераспределения лекарственных препаратов между субъектами Российской Федерации».
4. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N. Engl. J. Med. 1994 Sep 8; 331

(10): 637–642. doi: 10.1056/NEJM199409083311003. PMID: 7503821.

5. Robinson PJ. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. Pediatr. Pulmonol. 2002 Sep; 34 (3): 237–241. doi: 10.1002/ppul.10136. PMID: 12203856.

6. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J. Pediatr. 2001 Dec; 139 (6): 813–820. doi: 10.1067/mpd.2001.118570. PMID: 11743506.

7. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (2): 132–138.

8. Newsome SJ, Daniel RM, Carr SB, Bilton D, Keogh RH. Investigating the effects of long-term dornase alfa use on lung function using registry data. JCF. 2019; 18 (1): 110–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.08.004>.

9. Jones AP, Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2010 Mar 17; 3: CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2023831>.

10. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Published Online: 11 MAY 2011, Assessed as up-to-date: 31 MAR 2011. doi: 10.1002/14651858.CD007923.

11. Кондакова Ю.А., Кондратьева Е.И., Костюк С.В.,

Ершова Е.С., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д. и др. Фармакокинетика дорназы альфа при муковисцидозе в детском и подростковом возрасте. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15 (2): 210–215. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15050>.

12. Yang C, Montgomery M. Dornase  $\alpha$  for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 9: CD001127.

13. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2007; 42 (10): 928–937.

14. Lazarus RA, Wagener JS. Recombinant Human Deoxyribonuclease I. Pharmaceutical Biotechnology. 2019; 471–488. Published 2019 Apr 14. doi: [10.1007/978-3-030-00710-2\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_22).

15. Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmüller J, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. Auris Nasus Larynx. 2011; 38 (2): 220–227.

16. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Старинова, А.Ю. Воронкова, ред. М.: ИД «Медпрактика-М», 2020: 68. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf).

17. Weber AG, Chau AS, Egeblad M, Barnes BJ, Janowitz T. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. Mol. Med. 2020 Sep 29; 26 (1): 91. doi: [10.1186/s10020-020-00215-w](https://doi.org/10.1186/s10020-020-00215-w). PMID: 32993479; PMCID: PMC7522910.

18. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Шмарина Г.В., Красовский С.А., Кудлай Д.А., Маркова О.А., Авдеев С.Н. Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек. Пульмонология. 2020; 30 (3): 344–349. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349>.

19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тигераза®, регистрационный номер ЛП-005537, согласована с Минздравом России (23.05.2019). <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 26.02.2021)].

20. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д.,

Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014; 1: 21–36.

21. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е., Тришина С.В. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. Пульмонология. 2019; 29 (6): 695–706. doi: [10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706).

22. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). <https://roszdravnadzor.gov.ru> (дата обращения: 26.02.2021)].

23. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2020. <https://www.R-project.org/> (дата обращения: 26.02.2021)].

24. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021: 136.

25. Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Поляков Д.П., Петров А.С., Кудлай Д. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (6): 111–117.

26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пульмозим®. регистрационный номер П № 014614/01, согласована с Минздравом России (20.04.2015). <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 26.02.2021)].

27. Poole P, Sathanathan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; 5: CD001287. doi: [10.1002/14651858.CD001287](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287).

28. Симонова О.И. муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 136–141. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i4.741>

29. Highlights of prescribing information [https://www.gene.com/download/pdf/pulmozyme\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/pulmozyme_prescribing.pdf) (дата обращения: 26.02.2021).



ООО «Педиатрия»

115054, Россия, Москва-54, а/я 32

Тел./факс редакции: (495) 959-88-22

E-mail: [info@pediatrajournal.ru](mailto:info@pediatrajournal.ru)

Формат 60x84 1/8. Тираж 1000 экз. Заказ

Отпечатано в типографии ООО «Тверской Печатный Двор»

170518 г. Тверь, с. Никольское, 26

Телефон: (4822) 370-555

E-mail: [info@tpd-print.ru](mailto:info@tpd-print.ru)



# Тигераза®

Дорназа альфа



## Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ<sup>1</sup>
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ<sup>2</sup>
- СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ<sup>2</sup>



### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИГЕРАЗА®

**Регистрационный номер:** ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы – 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: ингаляции препарата Тигераза® проводят с помощью джет-небулайзера многодозового использования с компрессором. Ультразвуковые небулайзеры не применяются, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечивать необходимую степень распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas*, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), пирексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии. 6 ампул полимерных – в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9. (Янг К., Монтгомери М. Дорназа альфа при кистозном фиброзе. Кокрейновская Библиотека Систематических обзоров 2018 г., выпуск 9.) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813-820).

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.**



АО «ГЕНЕРИУМ»  
601125, Владимирская обл.,  
пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273.  
тел.: +7 (492) 437-25-20;  
www.generium.ru