

Место ингаляционных форм антибактериальных препаратов в терапии бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом

Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов

Введение

Муковисцидоз (МВ) – наиболее частое аутосомно-рецессивное потенциально летальное наследственное заболевание у лиц белой расы. При этом заболевании в той или иной степени в патологический процесс вовлекается весь организм, но по большей части – органы дыхания, поджелудочная железа, печень, желчные пути, желудочно-кишечный тракт, потовые железы и половые органы у мужчин. Благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам заболевание давно перестало быть чисто педиатрической проблемой [1, 2].

Муковисцидоз обусловлен мутациями в гене *CFTR* (*CFTR* – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости). Белок *CFTR*, функционируя как цАМФ-зависимый хлорный канал, регулирует работу других хлорных и натриевых каналов, участвует в проведении воды, аденозинтрифосфата и выполняет ряд других важных функций [3]. В результате генетического дефекта секрет большинства желез внешней секреции сгущается, затрудняется его эвакуация, в органах возникают вторичные изменения.

В настоящий момент описано около 2000 мутаций и более 200 полиморфизмов в гене *CFTR*, частота которых широко варьирует в разных этнических группах. Установлена четкая зависимость между недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы и мутациями в гене *CFTR*. Однако связь между другими проявлениями МВ и генотипом *CFTR* неоднозначна. В частности, течение бронхолегочного процесса, в 90% случаев определяющее качество и продолжительность жизни больных МВ, не зависит напрямую от генотипа *CFTR*.

У больных МВ слизь, в том числе респираторного тракта, существенно меняет свои физические и химические характеристики. Вязкий секрет дыхательных путей содержит повышенное количество муцинов, ДНК и белка, что вызывает закупорку бронхов и нарушает процесс самоочищения легких. Главным источником ДНК являются распадаю-

щиеся полиморфно-ядерные нейтрофилы, а также микробные клетки, которые скапливаются в дыхательных путях при хронической бактериальной инфекции.

У больных МВ характерна полиморфность патогенов и определенная возрастная закономерность их появления: у детей первых трех лет жизни в мокроте чаще всего высеивается *Staphylococcus aureus*, с возрастом происходит последовательная колонизация бронхиального дерева *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavimonas oryzae*, а также *Alcaligenes xylosoxidans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp. [2].

Pseudomonas aeruginosa справедливо считается наиболее значимым у больных МВ респираторным возбудителем, который обнаруживается приблизительно у 27% пациентов в возрасте 2–5 лет и у 80% пациентов в возрасте 25–34 лет [4]. Инфекции дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa*, тяжело поддаются лечению вследствие роста патогенного микроорганизма в виде биопленочных макроколоний (мукоидный штамм) и сопровождаются прогрессирующим снижением легочной функции, повышением риска госпитализаций и уменьшением выживаемости больных.

Чтобы избежать развития лекарственной устойчивости и попытаться ликвидировать немуконидные штаммы *P. aeruginosa*, лечение антибиотиками начинают сразу же после первого выявления этого патогенного микроорганизма. У больных МВ, изначально пораженных мукоидными штаммами *P. aeruginosa*, или у пациентов, у которых немуконидные штаммы уже превратились в мукоидные, невозможно достичь их полной эрадикации [5]. Этим обусловлено разделение курсов антибактериальной терапии на три вида: терапия первого высева – для предотвращения хронической колонизации *P. aeruginosa*; базисная (постоянная) терапия для увеличения интервала между обострениями и замедления прогрессирования поражения легких при хронической инфекции; терапия собственно обострения бронхолегочного процесса [2, 6].

В последние 20 лет во всем мире с большим успехом применяются ингаляционные антибиотики, которые позволили заменить традиционные курсы парентеральной антибактериальной терапии при первом высева *P. aeruginosa*, а также стали основными в базисной терапии хрони-

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва.
Наталья Юрьевна Каширская – профессор, гл. науч. сотр. научно-клинического отдела муковисцидоза.
Николай Иванович Капранов – профессор, рук. научно-клинического отдела муковисцидоза.

ческой инфекции. Ингаляционный путь введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и благодаря этому преодолеть резистентность микроорганизмов при низком риске системных побочных эффектов. К сожалению, сегодня немногие антибиотики могут применяться ингаляционно. Растворы для парентерального использования не подходят для ингаляций, так как имеют высокую осмолярность, кислотность и содержат консерванты, в частности фенолы, что вызывает раздражение дыхательных путей (кашель, хрипы, боли в грудной клетке). Недавно появились антибиотики в виде сухой пудры для ингаляций, что дало возможность доставлять в дыхательные пути больше лекарства за более короткие сроки. В настоящее время специальные ингаляционные формы (растворы и порошки для ингаляций) существуют для колистиметата натрия, тобрамицина и азтреонама лизина (АЗЛИ); проходят последние клинические испытания ингаляционные формы левофлоксацина, ципрофлоксацина, амикацина и фосфомицина [4, 7–9].

Ингаляционные антибиотики Тобрамицин

Аминогликозид тобрамицин – это антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с субчастицей 30S бактериальной рибосомы. Он эффективен против большинства грамотрицательных палочек, но обычно не проявляет значимого действия против штаммов *Burkholderia cepacia* complex и *S. maltophilia*, хотя воздействует на штаммы *Enterococcus* и *Staphylococcus*.

Проникновение через стенку бактериальной клетки является энергозависимым процессом и ухудшается в анаэробных условиях, поэтому низкое парциальное давление кислорода в гнойных пробках при МВ может ограничивать эффективность тобрамицина [10]. В растворе тобрамицина для ингаляций (РТИ) тобрамицин заряжен положительно, и считается, что при МВ он связывается в дыхательных путях с отрицательно заряженными нитями ДНК и альгинатом *P. aeruginosa*. Тем не менее прерывистое (28 через 28 дней) лечение с использованием 300 мг тобрамицина 2 раза в день значительно улучшало у больных МВ функцию легких и уменьшало плотность обсеменения мокроты *P. aeruginosa* в сравнении с показателями при использовании плацебо [4, 11–13]. В двух открытых неконтролируемых исследованиях при аэрозольном применении тобрамицина у большинства пациентов с МВ в сроки до 3 мес была достигнута эрадикация *P. aeruginosa*, что сопровождалось уменьшением нейтрофильного воспаления в дыхательных путях [5].

В целом РТИ переносится хорошо. В клинических исследованиях не наблюдалось токсичности в отношении почек или выпадения волос, хотя слабый или умеренный проходящий шум в ушах чаще возникал у пациентов, получавших РТИ, чем в группе плацебо. Бронхоконстрикция после ингаляции РТИ отмечалась при применении как РТИ без консервантов, так и растворов тобрамицина, содержащих консерванты, в частности фенол [14]. Использование инга-

ляционных β -адреномиметиков может предотвратить снижение функции легких после ингаляции [14].

Применение ингаляционного тобрамицина у больных МВ оправданно с точки зрения медицины, основанной на доказательствах (уровень А), и рекомендовано национальными и международными рекомендациями по лечению легочной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. Регулярная терапия ингаляционным тобрамицином курсами по 4 нед с 4-недельными перерывами рекомендуется больным МВ, у которых имеются среднетяжелое или тяжелое поражение легких и хроническая инфекция дыхательных путей, вызванная *P. aeruginosa*. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что у таких пациентов регулярные ингаляции тобрамицина способствуют увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и массы тела, снижению частоты госпитализаций, парентерального применения других антисинегнойных антибиотиков и временной нетрудоспособности, а также улучшению качества жизни. В ретроспективном анализе данных большой группы больных МВ, включенных в американский Регистр пациентов Фонда муковисцидоза, было выявлено, что ингаляционная терапия тобрамицином приводит также к снижению смертности больных, это служит дополнительным доводом в пользу более строгого выполнения современных рекомендаций по лечению МВ [15].

Европейским консенсусом по ингаляционной терапии рекомендованы к применению два препарата РТИ – Тоби (Novartis Pharmaceuticals) и Брамитоб (Chiesi Farmaceutici) [16]. Эти препараты не отличаются друг от друга по содержанию действующего вещества, способу ингаляции и схеме назначения. В прямом сравнительном исследовании было установлено, что они не уступают друг другу по клинической эффективности и улучшению микробиологических показателей [41]. Однако имеющиеся различия в свойствах этих растворов (концентрация, осмолярность) определяют их различия в скорости ингаляции (время ингаляции Брамитоба короче на 30%) и переносимости терапии (в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании число пациентов, выбывших по причине возникновения нежелательных эффектов со стороны органов дыхания (кашель, бронхоспазм), было меньше при использовании Брамитоба). В России накоплен большой опыт применения как Тоби, так и Брамитоба.

В последние годы была разработана и зарегистрирована форма тобрамицина в виде порошка (ТП) (сухой пудры) для ингаляций. Частицы, содержащие действующее вещество (ПульмоСферы), упакованы в капсулы и распыляются из активируемого дыханием портативного порошкового ингалятора Т-326 (Novartis Pharmaceuticals).

Каждая капсула с ТП содержит 28 мг активного вещества [18]. Время, необходимое для ингаляции одной дозы ТП, составляет 6 мин, что на 14 мин меньше, чем для ингаляции Тоби [19].

Порошковый тобрамицин и РТИ имеют сходную фармакокинетику, что было доказано в многоцентровом рандоми-

зированной открытом когортном исследовании I фазы. Фармакокинетика небулизированного РТИ в дозе 300 мг в мокроте более точно соответствовала фармакокинетике ТП в дозе 112 мг [20].

В настоящее время опыт применения ТП ограничен, но специалисты полагают, что такие факторы, как простота использования, сокращение времени на лечение и минимальный уход за ингалятором, увеличат приверженность больных к лечению и теоретически могут повысить его эффективность у некоторых категорий пациентов [19].

Несомненно, что появление новой формы тобрамицина позволит в целом улучшить качество антибактериальной терапии, но также очевидно, что она не может быть альтернативой РТИ в полной мере. Несмотря на удобство новой формы тобрамицина, в клинических исследованиях частота связанных с использованием препарата нежелательных явлений, особенно со стороны органов дыхания, превышала 50%. Так, например, частота возникновения кашля в группе пациентов, получавших ТП, была более чем в 5 раз выше, чем в группе РТИ [21, 22]. Известно также, что многие пациенты не смогут в полной мере воспользоваться преимуществами порошкового ингалятора из-за невозможности обеспечить эффективный инспираторный поток (более 30 л/мин) [23].

Колистиметат натрия

Колистиметат натрия (колистина сульфат) – это циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polymyxa* varietas *colistinus*, который относится к группе полимиксинов. Благодаря своей катионной природе полимиксиновые антибиотики способны повреждать клеточные мембраны и оказывают действие на грамотрицательные бактерии. Специфических требований к устройствам для ингаляции в отношении коллистиметата натрия нет, поэтому препарат можно вводить при помощи ультразвуковых или струйных небулайзеров либо устройств с вибрирующей мембраной (mesh devices).

Хотя коллистиметат натрия для ингаляций применяется у больных МВ для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, более 20 лет, контролируемых исследований на эту тему мало. При наблюдении 40 больных МВ было выявлено, что ингаляции коллистиметата натрия способствуют уменьшению симптоматики и профилактируют снижение функции внешнего дыхания [24]. При сравнении коллистиметата натрия с РТИ последний более эффективно улучшал функцию легких, хотя все препараты уменьшали плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* [25, 26]. В сочетании с пероральным приемом ципрофлоксацина ингаляции коллистиметата натрия обеспечивали эффективную эрадикацию *P. aeruginosa* на 24 мес более чем у 80% получавших лечение больных МВ [27].

Пациенты с МВ в целом хорошо переносят коллистиметат натрия, однако нередко наблюдается бронхоконстрикция, особенно у лиц с бронхиальной астмой или гиперреактивностью дыхательных путей [28, 29]. Необходимо про-

водить ингаляцию коллистиметата натрия сразу после его разведения, поскольку по прошествии длительного времени препарат гидролизуетсся с образованием оснований колистина А (полимиксин Е1) и колистина Б (полимиксин Е2). Коллистиметат натрия нельзя применять для лечения больных МВ из-за тяжелых нежелательных явлений [30].

Следует отметить, что в 2011 г. было закончено рандомизированное двойное слепое исследование III фазы по безопасности новой формы коллистиметата натрия в виде пудры, применяемой через ингалятор (Colobreathe, Forest Laboratories, Великобритания), и после регистрации препарата Европейским медицинским агентством в 2012 г. он начал применяться в Европе [9].

Азтреонама лизин

Азтреонам – это синтетический антибиотик монобактамного ряда (моноциклический β -лактам), который активен в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов и устойчив к действию большинства β -лактамаз. Доказан клинически значимый его синергизм с аминогликозидами в отношении *P. aeruginosa*. Азтреонама лизин – это новая, прошедшая сертификацию в 2010 г. лекарственная форма для аэрозольного лечения инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у больных МВ. В состав препарата АЗЛИ входит соединение, безопасное для ингаляции, в то время как азтреонама аргинин, используемый для внутривенного введения, при длительной ингаляционной терапии может вызывать у больных МВ воспаление дыхательных путей [31]. Азтреонама лизин вводят при помощи электронного небулайзера eFlow, обеспечивая депонирование в периферических отделах легких через 2 мин ингаляции [32].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Ib фазы больные МВ в возрасте >12 лет в стабильном состоянии самостоятельно вводили 1 раз в сутки АЗЛИ с повышением дозы с 75 до 150 и 225 мг либо плацебо; было выявлено сохранение антисинегнойной активности антибиотика при введении с помощью небулайзера и отсутствие ингибирования его активности мокротой [33]. Азтреонама лизин проявлял активность в отношении мультирезистентной *P. aeruginosa* и при умеренной концентрации в мокроте был активен в отношении штаммов *Burkholderia cenocepacia* complex с геномными I по V. Препарат хорошо переносился. Наиболее частым нежелательным явлением было усиление кашля, особенно при высокой дозе АЗЛИ. Легкие или умеренно выраженные побочные эффекты проявлялись стеснением в груди и заложенностью носа. Концентрация АЗЛИ в мокроте превышала МИК₅₀ по крайней мере в течение 4 ч после введения [33].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы изучали применение АЗЛИ в дозе 75 мг при введении 3 раза в день в сравнении с плацебо [34]. У больных, получавших препарат, выявлено значимое улучшение клинических симптомов, увеличение ОФВ₁ и снижение плотности *P. aeruginosa* в колониеобразующих единицах через 28 дней. Процент не-

желательных явлений был аналогичным. В 18-месячном исследовании получено подтверждение безопасности и эффективности препарата у пациентов детского возраста [35].

В настоящее время проводится 6-месячное исследование III фазы, в котором сравнивают АЗЛИ в дозе 75 мг 3 раза в день и РТИ 2 раза в день по схеме 28 через 28 дней.

Разрабатываемые антибиотики

Липосомальный амикацин

В открытом продолжительном исследовании, в котором изучалось применение препарата Арикасе в дозе 560 мг/сут повторными курсами по 28 дней с перерывами в 56 дней, был доказан его выраженный клинический эффект в виде улучшения легочной функции и снижения бактериальной обсемененности, которые сохранялись даже в безынгальционном периоде [9]. В настоящее время идет набор пациентов для участия в 6-месячном международном исследовании III фазы, в котором будет сравниваться клиническая эффективность и безопасность липосомального амикацина Арикасе и РТИ (Тоби) у взрослых пациентов с хронической синегнойной инфекцией.

Липосомальный ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин – фторхинолон, воздействующий на функцию гираз у бактерий, широко используется в пероральной форме у пациентов с МВ и другими заболеваниями. Введение ципрофлоксацина в виде аэрозоля (ранее известного как BAY Q3939), с мелкими частицами или заключенного в липосомы, морским свинкам, инфицированным *Legionella pneumophila*, или мышам, инфицированным *Francisella tularensis*, предотвращало смерть животных, что свидетельствует о доставке аэрозоля в нижние отделы дыхательных путей [36, 37]. При использовании через соответствующие небулайзеры разрушение липосом было минимальным. После успешного завершения исследований I и II фазы по изучению безопасности и эффективности ингаляционного применения липосомального ципрофлоксацина была подтверждена возможность назначения препарата 1 раз в день [9, 38].

Левифлоксацин

Лекарственная форма фторхинолона левифлоксацина для аэрозольного введения, ранее называемая МР-376, была зарегистрирована под названием Aeroquin (Mpreh Pharmaceuticals, США) и специально подготовлена для введения через небулайзер eFlow. Aeroquin в настоящее время проходит клиническую оценку (III фаза) у больных МВ, после того как результаты у здоровых добровольцев продемонстрировали его хорошую переносимость [39]. Длительность ингаляции не превышает 4–6 мин [9]. Основным путем элиминации препарата из легких является системное всасывание.

Фосфомицин

Комбинация препарата фосфомицина и тобрамицина в соотношении 4 : 1 специально разработана компанией

Gilead Sciences (США) для использования с помощью небулайзера eFlow для борьбы с *P. aeruginosa* [9].

Применение ингаляционных антибиотиков в России

В России накоплен большой опыт применения ингаляционных антибиотиков. Результаты проведенных нами клинических наблюдений и ряда исследований доказали высокую эффективность и безопасность ингаляционных препаратов тобрамицина и колистина [4, 12, 40]. Тем не менее мы считаем необходимым указать на возможность возникновения у некоторых больных таких побочных эффектов, как местные реакции, раздражение слизистой дыхательных путей, осиплость голоса, бронхиальная обструкция, гиперреактивность бронхов.

Нами проведены успешные клинические исследования и накоплен опыт длительного применения препаратов РТИ, зарегистрированных под маркой Тоби (300 мг/5 мл, Novartis Pharmaceuticals) и Брамитоб (300 мг/4 мл, Chiesi Farmaceutici). Прерывистое (28 через 28 дней) лечение с использованием обеих форм ингаляционного тобрамицина по 300 мг 2 раза в день значительно улучшает функцию легких и уменьшает плотность обсеменения мокроты *P. aeruginosa* у больных МВ. Идентичная эффективность обоих препаратов ингаляционного тобрамицина была установлена в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. В прямом сравнительном исследовании ингаляции Брамитоба и Тоби в течение 4 нед вызывали сопоставимое увеличение ОФВ₁, которое сохранялось в течение 4 нед после прекращения терапии [41]. Кроме того, у пациентов, продолжавших получать Брамитоб прерывистыми курсами, достигнутые показатели сохранялись на протяжении всего периода наблюдения – 48 нед дополнительно [17]. Брамитоб в отличие от Тоби содержит 300 мг тобрамицина в 4 мл 0,45% раствора хлорида натрия, что позволяет сократить длительность ингаляции и способствует улучшению приверженности к лечению [42]. А соответствие осмолярности раствора Брамитоба таковой на поверхности бронхиального эпителия при МВ снижает частоту возникновения бронхоспазма после ингаляции препарата [43].

В 2012 г. в России была зарегистрирована новая форма тобрамицина с порошковым ингалятором – Тоби Подхалер (ТП в капсулах по 28 мг), который назначается по 112 мг 2 раза в сутки [22]. Российские специалисты принимали участие в одном из нескольких международных исследований, в которых фармакокинетику, распределение в легких, переносимость, безопасность и клиническую эффективность новой порошкообразной лекарственной формы тобрамицина сравнивали с таковыми традиционного небулизированного РТИ или плацебо у больных МВ [18]. Было выявлено, что порошкообразная лекарственная форма тобрамицина лучше депонируется в легких, чем сопоставимая доза небулизированного тобрамицина, и позволяет более эффективно и быстро доставить лечебную дозу препарата в легкие при сходных системных фармакокинетических ха-

рактеристики. Новая форма подтвердила эффективность и безопасность, сопоставимые с таковыми для небулизированной формы. Применение Тоби Подхалера занимает гораздо меньше времени (5,6 мин по сравнению с 19,7 мин для небулизированного Тоби и с 12,1 мин для Брамитоба при использовании небулайзера Pari LC Plus), и почти полностью отсутствует необходимость в обработке ингалятора, таким образом, он может стать более удобным для больных старшего возраста и способствовать улучшению их приверженности к лечению. Следует отметить, что в работе M. Govoni et al. было показано, что при использовании ингалятора Pari eFlow Rapid время ингаляции раствора Брамитоба может быть значительно снижено, до сопоставимого с таковым для Тоби Подхалера – $5,7 \pm 2,0$ мин [44].

Отсутствие широкого опыта применения, а также наличие ряда существенных ограничений в использовании ТП у значительной группы пациентов не позволяют полностью заменить РТИ на ТП.

Категории больных, которым по-прежнему рекомендуется назначение РТИ, – дети в возрасте до 8 лет (иногда и старше), которые не могут обеспечить инспираторный поток, необходимый для эффективного использования порошкового ингалятора (более 30 л/мин); пациенты с тяжелым течением заболевания с выраженной обструкцией; пациенты, ослабленные после хирургических вмешательств, в связи с наличием осложнений МВ или сопутствующих заболеваний.

Лечение инфекции *Pseudomonas aeruginosa*

В настоящее время не вызывает сомнения, что с появлением новых антибиотиков (аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов III–IV поколения, фторхинолонов, карбапенемов), активных против *P. aeruginosa* (табл. 1), продолжительность жизни и ее качество у больных МВ значительно улучшились.

Как уже указывалось выше, антибиотикотерапия у больных МВ при высеивании *P. aeruginosa* из бронхиального секрета проводится в следующих случаях:

- 1) при обострении бронхолегочного процесса;
 - 2) профилактически у больных без признаков обострения бронхолегочного процесса:
- при первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* с целью предупреждения развития хронической синегнойной инфекции;
 - больным с хронической синегнойной инфекцией с целью предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса.

Терапия обострения бронхолегочного процесса при хронической инфекции *P. aeruginosa*

Большинство антибиотиков, применяемых для лечения синегнойной инфекции в период обострения бронхолегочного процесса, вводятся парентерально, как правило внутривенно. Терапия обычно проводится двумя антимикроб-

Таблица 1. Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеивании *P. aeruginosa* из бронхиального секрета

Антибиотик	Суточная доза		Путь введения
	для детей	для взрослых	
Амикацин	30–35 мг/кг	700–900 мг	В/в
Гентамицин	8–12 мг/кг	10 мг/кг	В/в
Тобрамицин	Концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения 3–4-й дозы не более 10–12 мкг/мл		В/в
Ципрофлоксацин	15–40 мг/кг 10 мг/кг	1,5–2 г 800 мг	Внутрь В/в
Цефтазидим	150–300 мг/кг	6–9 г	В/в
Цефепим	150 мг/кг	6 г	В/в
Пиперацillin	200–300 мг/кг	12–16 г	В/в
Пиперацillin/тазо-бактам	90 мг/кг	6,75–13,5 г	В/в
Тикарциллин	200–400 мг/кг	12–16 г	В/в
Тикарциллин/клавулановая кислота	200–400 мг/кг	12–16 г	В/в
Азлоциллин	300 мг/кг	15 г	В/в
Карбенициллин	500 мг/кг	12 г	В/в
Азтреонам	150–250 мг/кг	8 г	В/в
Имипенем	50–75 мг/кг	2–4 г	В/в
Меропенем	60–120 мг/кг	3–6 г	В/в
Коломицин	50 тыс. ЕД/кг	6 млн. ЕД	В/в

Обозначения: в/в – внутривенно.

ными препаратами в расчете на лучший клинический эффект в результате их синергизма и для уменьшения риска развития антибиотикорезистентности. Аминогликозиды применяются в комбинации с цефалоспорином III–IV поколения, например, амикацин + цефтазидим или тобрамицин + цефтазидим либо цефсулодин. Другие комбинации выбираются на основании результатов антибиотикограммы и под контролем клинического ответа на лечение, например, тобрамицин + пиперацillin, амикацин + тиенамицин либо цефтазидим + азтреонам. Комбинация двух β-лактамов антибиотиков (пиперацillin, цефтазидим, цефепим, азтреонам, имипенем, меропенем и др.) не рекомендуется. Применение высоких доз антибиотиков связано с трудностью достижения их терапевтических концентраций в мокроте, особенностями фармакокинетики антибиотиков при МВ, а также со способностью мукоидных форм *P. aeruginosa* образовывать пленку альгината, защищающую их от действия антибиотиков. Длительность лечения составляет 14 дней и более. Критерием прекращения антибиотикотерапии является возврат основных клинических симптомов обострения бронхолегочного процесса (масса тела больного, показатели функции внешнего дыхания, характер и количество отделяемой мокроты и т.д.) к исходному для данного больного уровню [21, 45].

Обсуждается вопрос о сочетании внутривенных антибиотиков с ингаляционными аминогликозидами (тобрами-

цином), включая исследования российских специалистов, но достоверных данных, поддерживающих такой режим применения, пока нет, поэтому он не может быть рекомендован [46, 47].

Профилактическая терапия первого высева *P. aeruginosa*

Профилактические курсы антибиотикотерапии при первых высевах синегнойной палочки из бронхиального се-

крета снижают частоту перехода непостоянного носительства *P. aeruginosa* в хроническую синегнойную инфекцию с 58 до 14%, а частота санации мокроты от *P. aeruginosa* составляет при этом 80% [2].

В настоящее время существуют несколько схем ведения пациентов при первом высеве *P. aeruginosa*: с применением ингаляционных тобрамицинов или с использованием колистиметата натрия (колистина) в сочетании с пероральным ципрофлоксацином.

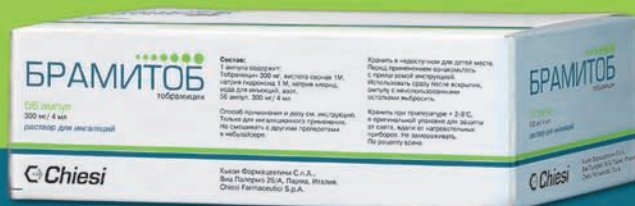
Режим дозирования РТИ (Тоби и Брамитоба) при первичном высеве синегнойной палочки – 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней независимо от возраста пациента [40, 48]. Тоби Подхалер назначают детям старше 8–10 лет и взрослым в дозировке по 112 мг 2 раза в день также в течение 28 дней [46].

Эффективность лечения оценивают по результатам повторного микробиологического исследования. При эрадикации возбудителя дополнительное лечение не проводится.

Если несмотря на 4-недельный курс лечения в мокроте повторно выделена *P. aeruginosa*, больному назначают антибактериальные препараты внутривенно (например, цефтазидим) в сочетании с амикацином или тобрамицином. Эффективность лечения оценивают по результатам повторного микробиологического исследования через 14 дней.



БРАМИТОБ: обоснованный выбор для терапии больных МВ



Тобрамицин, раствор для ингаляций, является «золотым стандартом» в лечении муковисцидоза (характеризуется самым высоким классом рекомендаций в американских и европейских руководствах)^{1,2}

Брамитоб обладает стойким эффектом в лечении хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*²

Улучшает качество жизни³

1. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 957–969.
2. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009; 8: 295–315.
3. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs.* 2007; 9: 21–31.

ООО «Къези Фармасьютикалс»
Тел.: +7 (495) 967 12 12. Факс: +7 (495) 967 12 11
info.ru@chiesi.com
www.chiesi.ru

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ЛСР-003882/08 Реклама

Таблица 2. Схема антибактериальной терапии для профилактики развития хронической колонизации *P. aeruginosa*

Категория больных	Ингаляции колистина	Ципрофлоксацин per os, мг/кг/сут	Продолжительность курса, нед
С 1-м высевом <i>P. aeruginosa</i>	1 млн. ЕД 2 раза в день	25–50	3
Со 2-м высевом <i>P. aeruginosa</i>	2 млн. ЕД 3 раза в день	25–50	3
С 3 высевами за 6 мес	2 млн. ЕД 3 раза в день	25–50	12
Больные, ранее получавшие внутривенные курсы противосинегной терапии, у которых в течение нескольких месяцев отсутствует высев <i>P. aeruginosa</i>	2 млн. ЕД 3 раза в день	25–50	3

При выборе колестиметата натрия можно использовать рекомендации, изложенные в табл. 2. Проведенные за рубежом и в нашей стране исследования по клинической эффективности и безопасности колестиметата натрия свидетельствуют о том, что при первичном высеве синегнойной палочки он может применяться у больных МВ во всех возрастных группах непрерывным 3-недельным курсом в комбинации с пероральным ципрофлоксацином [2, 40, 46].

При невозможности применения перорального ципрофлоксацина рекомендуется провести 2-недельный курс внутривенной терапии (цефтазидим и тобрамицин) с последующим 3-месячным курсом ингаляционного колестиметата натрия [46].

Профилактическая терапия хронической бронхолегочной инфекции *P. aeruginosa*

При хронической синегнойной инфекции все пациенты должны получать ингаляционные тобрамицины или колестиметат натрия, причем в данном случае эти препараты назначаются уже не с профилактической, а с лечебной целью [46].

Режим дозирования ингаляционных тобрамицинов (Тоби и Брамитоба) – 300 мг 2 раза в день в течение 28 через 28 дней вне зависимости от возраста. Тоби Подхалер назначают детям старше 8–10 лет и взрослым в дозировке по 112 мг 2 раза в день, также курсами по 28 дней.

Колестиметат натрия назначают ежедневно непрерывным курсом в виде ингаляций по 2 млн. 2–3 раза в день независимо от возраста.

Обсуждается вопрос о чередовании 4-недельных курсов колестиметата натрия и тобрамицина – попеременные курсы по 4 через 4 нед, так как в исследованиях *in vitro* комбинированная терапия тобрамицином и колестиметатом натрия оказывала большее воздействие на *P. aeruginosa* в

био пленках, но этот режим еще нуждается в подтверждении эффективности и безопасности [49].

Несмотря на постоянное применение ингаляционных антибиотиков, в ряде центров МВ, в том числе в нашем, при тяжелом течении бронхолегочного процесса продолжают назначать профилактические курсы (не менее 14 дней) внутривенной антибактериальной терапии (каждые 3 мес). Наиболее часто при хронической синегнойной инфекции применяют комбинации цефалоспоринов III–IV поколения (цефтазидим, цефепим) с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин), фторхинолоны и карбапенемы [2, 46].

Заключение

Таким образом, многочисленные исследования и наш собственный опыт доказали, что применение ингаляционных антибиотиков у больных МВ с первым высевом или уже с хронической инфекцией *P. aeruginosa* способствует стабилизации легочной функции, снижает риск госпитализаций, потребность в парентеральной антибактериальной терапии и, следовательно, общую стоимость лечения, уменьшает риск развития побочных эффектов, повышает качество жизни больных МВ. Однако эффективность ингаляционного препарата определяется не только его фармакокинетическими особенностями, но и многими другими факторами, влияющими на распределение препарата в дыхательных путях (тип небулайзера и компрессора, размер продуцируемых частиц, скорость доставки аэрозоля, возраст пациента, тяжесть поражения легких). Эти же факторы во многом определяют и приверженность (комплаентность) пациентов к лечению тем или иным лекарственным средством.

Список литературы

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. // Лечебное дело. 2010. № 2. С. 12.
- Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Метод. рек. / Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. 4-е изд., перераб. и доп. М., 2011.
- Riordan J.R. et al. // Science. 1989. V. 245. № 4922. P. 1066.
- Каширская Н.Ю. и др. // Врач. 2010. № 3. С. 10.
- Gibson R.L. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. P. 610.
- Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. // Пульмонология. 2009. № 5. С. 120.
- Hofmann T. // Curr. Pharm. Des. 2012. V. 18. № 5. P. 683.
- Чикина С.Ю. // Лечебное дело. 2011. № 4. С. 105.
- Ballman M. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. Suppl. 2. P. S2.
- Worlitzsch D. et al. // J. Clin. Invest. 2002. V. 109. P. 317.
- Ramsey B.W. et al. // N. Engl. J. Med. 1993. V. 328. P. 1740.
- Капранов Н.И. и др. // Пульмонология. 2008. № 3. С. 20.
- Lenoir G. et al. // Paediatr. Drugs. 2007. V. 9. Suppl. 1. P. 11.
- Ho B.L. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 930.
- Sawicki G.S. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2012. V. 47. № 1. P. 44.
- Heijerman H.G. et al. // J. Cyst. Fibros. V. 8. № 5. P. 295.
- Mazurek H. et al. // J. Cyst. Fibros. 2012. V. 11. P. S74.
- Parkins M.D. et al. // Expert. Rev. Respir. Med. 2011. V. 5. № 5. P. 609.
- Geller D.E. et al. // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2011. V. 24. № 4. P. 175.
- Geller D.E. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. № 4. P. 307.
- Konstan M.W. et al. // J. Cyst. Fibros. 2011. V. 10. № 1. P. 54.
- Konstan M.W. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2011. V. 46. № 3. P. 230.

23. Tiddens H.A. et al. // J. Aerosol Med. 2006. V. 19. № 4. P. 456.
24. Jensen T. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 1987. V. 19. P. 831.
25. Hodson M.E. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 658.
26. Adeboye D. et al. // J. Cyst. Fibros. 2006. V. 5. P. 261.
27. Frederiksen B. et al. // Pediatr. Pulmonol. 1997. V. 23. P. 330.
28. Althman G.A. et al. // Chest. 2005. V. 127. P. 522.
29. Cunningham S. et al. // Arch. Dis. Child. 2001. V. 84. P. 432.
30. Westerman E.M. et al. // J. Cyst. Fibros. 2004. V. 3. P. 23.
31. McCoy K.S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 178. P. 921.
32. Keller M. et al. High Efficiency Pulmonary Drug Delivery of a Novel Formulation of Aztreonam by the eFlow™. Poster 030 // Congress of the International Society for Aerosols in Medicine. Baltimore, 2003.
33. Gibson R.L. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2006. V. 41. P. 656.
34. Retsch-Bogart G.Z. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. Suppl. 30. P. 310.
35. Oermann C.M. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2010. V. 45. № 11. P. 1121.
36. Conley J. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. V. 41. P. 1288.
37. Fitzgeorge R.B. et al. // Lancet. 1986. V. 1. № 8479. P. 502.
38. Bruinenberg P. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2008. V. 43. Suppl. 31. P. 344. Abstract 401.
39. Griffith D.C. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. Suppl. 30. P. 303.
40. Никонова В.С. Клиническая эффективность и безопасность ингаляционной антибактериальной терапии у детей, больных муковисцидозом, инфицированных синегнойной палочкой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
41. Cicirello H. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 183. P. A6121.
42. Chuchalin A. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2009. V. 22. № 6. P. 526.
43. Chuchalin A. et al. // Paediatr. Drugs. 2007. V. 9. Suppl. 1. P. 21.
44. Govoni M. et al. Pharmacokinetics of Tobramycin Nebulizer Solution 300 mg/4 ml (Bramitob®) Administered by Pari eFlow® Rapid vs. Pari LC® Plus Nebulizer in Cystic Fibrosis Patients // Respiratory Drug Delivery, 2012. P. 459.
45. Gibson R.L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 168. P. 918.
46. Balfour-Lynn I.M., Elborn J.S. // Cystic Fibrosis / Ed. by M. Hodsomn. 3rd ed. London, 2007. P. 137–158.
47. Семькин С.Ю. // Лечебное дело. 2009. № 3. С. 75.
48. Marchetti F. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2004. V. 60. P. 67.
49. Herrmann G. et al. // J. Infect. Dis. 2010. V. 202. № 10. P. 1585.
50. Littlewood K.J. et al. // J. Cyst. Fibros. 2012. V. 11. № 5. P. 419.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166

Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – в помощь практическому врачу для проведения образовательных мероприятий.



Всё о дыхании и аллергии

Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 150 руб., на один номер – 75 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати” в разделе “Журналы России”.