

Новая форма ингаляционного тобрамицина для лечения хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом

Обсуждаются проблемы антибактериальной терапии больных муковисцидозом (МВ) при хроническом инфицировании нижних отделов дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, перспективы ингаляционного применения антибиотиков, которое позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и преодолеть резистентность микроорганизма при низком риске системных побочных эффектов.

Рассматриваются особенности фармакокинетики тобрамицина у больных МВ, результаты исследований, подтвердивших клиническую эффективность и безопасность ингаляционной формы этого антибиотика у больных МВ. Описан новый метод доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути на основе применения наночастиц (ПульмоСфера™) и новой лекарственной формы ингаляционного тобрамицина в виде сухой пудры. Рассмотрены вопросы клинической эффективности и безопасности нового метода, возможности сокращения затрат времени на лечение и улучшения исходов заболевания у больных МВ.

Ключевые слова: тобрамицин, муковисцидоз, небулайзер, ПульмоСфера™, порошковый ингалятор Т-326.

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых распространенных наследственно обусловленных заболеваний, вызванное мутацией в гене, кодирующем белок — трансмембранный регулятор муковисцидоза, в результате чего ухудшается транспорт хлоридов через мембрану эпителиальных клеток. Наиболее тяжелые формы заболевания связаны с поражением респираторной системы, что и является основной причиной летальности таких больных. Сгущение бронхиального секрета нарушает мукоцилиарный клиренс и способствует развитию хронических респираторных инфекций, среди которых одной из самых частых является инфекция *Pseudomonas aeruginosa* — основной респираторный возбудитель у больных МВ. Хроническое инфицирование этим микроорганизмом и особенно его мукоидным штаммом сопровождается прогрессирующим

снижением легочной функции, повышением риска госпитализаций и уменьшением выживаемости больных. Как правило, у *P. aeruginosa* быстро развивается резистентность к большинству классов антибиотиков [1].

Традиционным методом борьбы с хронической инфекцией *P. aeruginosa* у больных МВ было проведение регулярных курсов парентеральной антибактериальной терапии, которые повышали стоимость лечения, были неудобными для пациентов, имели спорную эффективность и высокий риск развития побочных эффектов. В последние годы практически во всем мире отказались от этой тактики ведения больных МВ, заменив ее на более современные, безопасные и менее инвазивные методы терапии. Одним из таких методов стала ингаляционная антибактериальная терапия, которая позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и благодаря этому преодолеть

резистентность микроорганизма при низком риске системных побочных эффектов. К сожалению, сегодня немногие антибиотики могут применяться ингаляционно, а растворы для парентерального использования имеют высокую осмолярность, кислотность и содержат консерванты, в частности фенолы, что вызывает раздражение дыхательных путей (кашель, хрипы, боли в грудной клетке). В настоящее время специальные ингаляционные формы для лечения больных МВ существуют только для колистина, тобрамицина и азтреонама [1].

В многочисленных исследованиях доказано, что применение ингаляционных антибиотиков у больных МВ 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 при этом необходимо учитывать факторы, влияющие на распределение препарата в дыхательных путях, а именно тип небулайзера и компрессора, размер продуцируемых частиц, скорость доставки аэрозоля, возраст пациента, тяжесть поражения легких. В связи с этим дальнейшие исследования направлены на создание ингаляционного устройства с постоянными кинетическими характеристиками аэрозоля.

Раствор тобрамицина для ингаляций

Тобрамицин обладает бактерицидной активностью против большинства аэробных грамотрицательных микроорганизмов, в том числе против *P. aeruginosa*, и против стафилококков (грамположительная флора). Эта активность зависит от концентрации препарата. В то же время на фоне нарастания частоты применения ингаляционного тобрамицина у больных МВ в последнее десятилетие отмечается прогрессирующее повышение **минимальной**

ингибирующей концентрации (МИК) этого антибиотика для *P. aeruginosa*. Весьма значимые при МВ *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia* резистентны к тобрамицину [1].

Тобрамицин плохо связывается с белками и хорошо растворим в воде, поэтому свободно распределяется в сосудистом и интерстициальном пространстве. Другой существенной причиной для использования ингаляционного тобрамицина у больных МВ является плохое проникновение аминогликозидов в бронхиальный секрет при традиционном пути введения. Однако в отличие от других заболеваний легких при МВ усилен клиренс тобрамицина, поэтому дозы этого препарата у больных МВ значительно превышают его обычные терапевтические дозировки [1].

Известными побочными эффектами тобрамицина при внутривенном введении, как и других аминогликозидов, являются ототоксичность/вестибулотоксичность и нефротоксичность, а также нервно-мышечные блокады (редко), которые усиливаются при сочетании антибиотика с определенными лекарственными препаратами [1].

Выбор тобрамицина для ингаляционной терапии обусловлен его высокой антипсевдомонадной активностью, превосходящей таковую для гентамицина, низким уровнем исходной резистентности *P. aeruginosa* у больных МВ, длительным последствием (подавление бактериального роста *in vivo* до 10–12 ч после кратковременного воздействия), химической стабильностью в разных условиях, более низкой токсичностью, чем у других аминогликозидов, приемлемыми вкусовыми качествами. Однако известно, что у больных МВ мокрота обладает свойствами блокирования эффектов аминогликозидов (рН, особенности муциновых гликопротеидов и свободной ДНК), что обусловило необходимость повышения стандартной МИК тобрамицина в мокроте (4 мкг/мл) в 100 раз (т.е. ≥ 400 мкг/мл) [1].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании B.W. Ramsey et al.

(1993) показали, что трехкратная ежедневная ингаляция 600 мг тобрамицина в 30 мл 0,45% раствора хлорида натрия у больных МВ безопасна, приводит к стойкому улучшению легочной функции, снижает плотность обсеменения мокроты *P. aeruginosa* и потребность во внеплановой антибактериальной терапии [2]. Позже для удобства больных была разработана специальная ингаляционная форма тобрамицина — Тоби (“Новартис”) с режимом дозирования 2 раза в сутки. В двух многоцентровых исследованиях с участием в общей сложности 520 больных МВ ингаляции тобрамицина привели к повышению **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)** на 12%, снижению плотности обсемененности мокроты *P. aeruginosa* на $1,1 \log_{10}$ и уменьшению числа госпитализаций по поводу обострений легочной патологии на 26% [3].

В настоящее время Тоби в сочетании с небулайзером PARI LC PLUS рекомендован для длительной терапии у больных МВ в возрасте ≥ 6 лет со среднетяжелым и тяжелым течением легочной патологии и с хронической инфекцией *P. aeruginosa* (уровень доказательности А). При легком течении легочной патологии у больных МВ эти рекомендации имеют более низкий уровень доказательности (В) [1].

К сожалению, долговременная терапия МВ является дорогостоящей, трудоемкой для пациента и занимает много времени (около 2 ч ежедневно), что не может не отражаться на качестве жизни таких больных. В первую очередь эти неудобства связаны с необходимостью последовательно ингалировать через небулайзер несколько препаратов (бронхолитики и муколитики, гипертонический раствор, ингаляционные антибиотики), а также с большими затратами времени на кинезитерапию. Одна ингаляция **раствора тобрамицина (Т_р)** через небулайзер PARI LC PLUS или аналогичный компрессорный небулайзер занимает 15–20 мин. Всё это уменьшает число больных, строго соблюдающих режим лечения. Таким образом, нехватка времени является

главной причиной, ограничивающей применение небулизированного Т_р 2 раза в сутки [4].

Раствор азтреонама ингалируется через вибрационный электронно-сетчатый небулайзер. Одна ингаляция занимает всего 2–3 мин, но препарат назначается 3 раза в день. Помимо этого растворы азтреонама и колистина для ингаляций готовят непосредственно перед использованием, что также увеличивает длительность процедуры и усложняет лечение. Азтреонам и тобрамицин для ингаляций необходимо хранить в холодильнике, что создает дополнительные проблемы для пациента. Кроме того, для предотвращения бактериальной колонизации и поддержания небулайзера в функциональном состоянии все эти аппараты после каждого использования следует обрабатывать, и далеко не все пациенты выполняют рекомендации по уходу за небулайзером. Наконец, небулайзеры требуют внешнего источника электроэнергии и при работе создают определенный шум [4].

Учитывая все вышеперечисленные неудобства, основной задачей последних лет стала разработка портативного ингалятора для доставки антибиотиков в дыхательные пути.

Технология ПульмоСфера™

Недавно появились антибиотики в виде сухой пудры для ингаляций. Это стало возможным благодаря значительным успехам в изучении физических свойств наночастиц и доставке в дыхательные пути гораздо большего количества лекарства за более короткое время.

Традиционный метод создания мелкодисперсного вещества состоял в “разбивании” крупных кристаллов этого вещества, при этом получали микрокристаллы разных размеров и формы. В новом методе используется обратная последовательность действий. Метод заключается в “высушивании при распылении” (spray drying): лекарственное вещество сначала растворяется в

растворителе, а затем в процессе распыления раствора осаждается в виде мелкодисперсных частиц. В технологии применяются наночастицы гидрофильного полимера (сополимера молочной и гликолевой кислоты — PLGA), что позволяет создавать частицы с заданными свойствами, в первую очередь с нужными размерами, морфологией, плотностью, пористостью, поверхностной энергией и распределением в пространстве, и за одну ингаляцию доставлять в легкие большие (до 25 мг) дозы антибиотика в виде сухой пудры [4, 5]. Полученная таким образом пудра характеризуется меньшим сцеплением частиц между собой, благодаря чему в легкие поступает до 60% номинальной дозы лекарственного вещества при меньшей продолжительности ингаляции. Доставка в дыхательные пути пористых частиц также мало зависит от пиковой инспираторной скорости вдоха пациента, таким образом, снижается вариабельность дозировки лекарства у разных больных и при разной степени нарушения легочной функции [1].

Частицы ПульмоСферы™, несущие тобрамицин, создаются при высушивании и распылении эмульсии (смесь перфтороктила бромида (перфлуброна) с водой), которая гомогенизируется под высоким давлением. Полученные при этом мелкие капли эмульсии предохраняются от слипания с помощью монослоя длинноцепочечного фосфолипида, аналогичного натуральному легочному сурфактанту. Активный компонент (тобрамицин) растворяется в воде и затем смешивается с эмульсией, полученная смесь распыляется в потоке горячего воздуха. В результате каждая капля состоит из множества диспергированных капель эмульсии. В начале стадии высушивания вода, входящая в состав эмульсии, выпаривается, при этом диаметр капель уменьшается, а тобрамицин проникает в центр капли. При дальнейшем высушивании на поверхности капель формируется защитный слой (“скорлупа”), состоящий в основном из инертного наполнителя. Летучий пер-

флуброн в процессе высушивания испаряется и отделяется от частиц, содержащих лекарство. Таким образом, за короткое время (порядка миллисекунд) тобрамицин превращается в аморфное вещество внутри высушенных при распылении частиц [1]. Этот процесс позволяет регулировать количество лекарства, инкорпорированного внутри частиц, и скорость его последующего высвобождения, а свойства наночастиц дают возможность влиять на характер распределения лекарства в легких [5].

Частицы ПульмоСферы™ имеют сферическую форму и губчатую структуру, что снижает их способность к слипанию, и геометрический размер от 1 до 5 мкм. Известно, что частицы диаметром более 5 мкм при ингаляции оседают в ротоглотке, частицы от 1 до 5 мкм достигают нижних отделов дыхательных путей и альвеол. Размер частиц ПульмоСферы™ считается идеальным для доставки лекарственного аэрозоля в участки локализации инфекции *P. aeruginosa* в дыхательных путях. Фракция депонируемых в дыхательных путях частиц при использовании сухой пудры **тобрамицина** (T_n) в 3 раза выше, чем аналогичная фракция при небулизации T_p . Доставка в легкие доза и распределение T_n в дыхательных путях не зависят от температуры окружающего воздуха (от 10 до 40°C), относительной влажности (от 10 до 65%) и скорости инспираторного потока (от 40 до 85 л/мин) [4].

Частицы ПульмоСферы™ упакованы в капсулы и распыляются из активируемого дыханием портативного **порошкового ингалятора Т-326** (Novartis Pharmaceuticals). Каждая капсула с сухой пудрой тобрамицина содержит 28 мг активного вещества. Оболочка капсулы состоит из гипромеллозы, которая нетоксична даже при случайном проглатывании [1]. Время, необходимое для ингаляции одной дозы T_n , составляет 6 мин, что на 14 мин меньше, чем для ингаляции небулизированного T_p [4]. Таким образом, затраты времени при исполь-

зовании T_p сокращаются на 28 мин в день, не считая времени на включение и гигиеническую обработку небулайзера и компрессора [4].

Ингалятор Т-326 требует очень небольшого инспираторного усилия во время ингаляции, что позволяет назначать его детям начиная с возраста 6 лет и больным с низкой легочной функцией. Величина внутреннего сопротивления ингалятора занимает промежуточное положение между таковыми Дискауса и Турбухалера и намного меньше, чем этот параметр у ХандиХалера [4]. Тем не менее, чтобы убедиться в поступлении в легкие всей дозы препарата, производители рекомендуют сделать два вдоха из одной капсулы. Не рекомендуется делать выдох в ингалятор, так как излишняя влажность может ухудшить его работу. Чтобы быть уверенным в стабильном функционировании ингалятора, его меняют каждую неделю [1]. Ингалятор не нуждается во внешних источниках энергии, так как является полностью механическим.

Ингалятор Т-326 требует минимального ухода, который заключается в протирании его сухой салфеткой после каждого использования. Поскольку ингалятор не контактирует с водными растворами, он не несет риска бактериального обсеменения. Есть надежда, что простота использования, сокращение времени на лечение и минимальный уход увеличат приверженность больных к лечению и теоретически могут повысить его эффективность [4].

Сегодня технология ПульмоСфера™ апробирована для разных лекарственных препаратов. Кроме тобрамицина по этой технологии созданы лекарственные формы ципрофлоксацина для лечения инфекции *P. aeruginosa* у больных МВ и амфотерицина В для лечения инвазивного аспергиллеза у больных с иммунодефицитом. Тобрамицин и другие антибиотики в виде ПульмоСферы™ могут применяться также в лечении больных с немуковисцидозными бронхоэктазиями и хроническими обструктивными заболеваниями легких. В настоя-

щее время создаются аналогичные лекарственные формы длительнодействующих М-холинолитиков, β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой [4].

Сухая пудра тобрамицина

Тобрамицин в виде сухой пудры предназначен для замены T_p в лечении больных МВ. Обе лекарственные формы имеют сходную фармакокинетику, что было доказано в многоцентровом рандомизированном открытом когортном исследовании I фазы, в котором 90 пациентов с МВ, разделенные на 5 групп, однократно ингалировали T_p через ингалятор Т-326 в дозах 28 мг, 56 мг (4 капсулы по 14 мг), 56 мг (2 капсулы по 28 мг) и 112 мг; контрольная группа однократно ингалировала небулизированный T_p в дозе 300 мг. Пиковая концентрация препарата в мокроте достигалась через полчаса после ингаляции каждой дозы и затем снижалась. Фармакокинетика небулизированного T_p в дозе 300 мг в мокроте более точно соответствовала фармакокинетике T_p в дозе 112 мг [6].

В других исследованиях к концу 28-дневного курса лечения T_p в дозе 112 мг/сут концентрация антибиотика в мокроте была не выше, чем в начале лечения, но стойко превышала концентрацию, создаваемую при использовании небулизированного T_p (1979 ± 2770 мкг/г по сравнению с 1074 ± 1182 мкг/г). Более того, после трех 28-дневных курсов у 86,4% больных пиковая концентрация тобрамицина в мокроте более чем в 30 раз превышала МИК для хронической колонизации *P. aeruginosa*, но пиковая концентрация препарата в сыворотке крови не нарастала по сравнению с начальной. Системная абсорбция тобрамицина была минимальной при ингаляции обеих лекарственных форм и достигала максимума через 1 ч после ингаляции T_p . Концентрация препарата в сыворотке кро-

ви повышалась при увеличении дозы T_n ; системная фармакокинетика T_p лучше всего соответствовала фармакокинетике T_n в дозе 112 мг [7].

Терапевтическая и микробиологическая активность T_n оценивалась в плацебоконтролируемых исследованиях как у пациентов, ранее не получавших тобрамицин, так и в сравнении с T_p .

В многоцентровом международном исследовании EVOLVE T_n сравнивали с плацебо в течение трех 28-дневных курсов лечения с 28-дневным интервалом. Первый курс проводился по дизайну рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, а последующие — по дизайну открытого перекрестного исследования, при котором пациенты группы плацебо тоже начинали получать активную терапию [8]. В исследовании участвовало 140 больных МВ с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и ОФВ₁ от 25 до 80% от должного. В связи с очевидными положительными результатами исследование было прекращено после первого предварительного анализа, когда 80 больных завершили первый курс лечения. Уже к 28-му дню терапии прирост ОФВ₁ по сравнению с исходным в группе, получавшей T_n , был значительно выше, чем в группе плацебо, с разницей между группами в 13,3%. После перевода группы плацебо на активную терапию эта разница исчезла, что подтвердило эффективность T_n . Препарат также снизил плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* на 2,61 log₁₀ **колониеобразующих единиц** (КОЕ)/г по сравнению с 0,43 log₁₀ КОЕ/г в группе плацебо для мукоидных штаммов и на 1,91 log₁₀ КОЕ/г по сравнению с 0,15 log₁₀ КОЕ/г соответственно для немуконидных штаммов. Доля больных, нуждавшихся в других антипсевдомонадных антибиотиках, уже после 1-го курса терапии была достоверно ниже в группе, получавшей T_n (13% по сравнению с 18%). В группе активной терапии во время 1-го курса не возникало потребности в

госпитализации, а в группе плацебо частота госпитализаций составила 12,2%.

Другое открытое рандомизированное исследование — EAGER — было направлено на сравнение эффективности и безопасности T_n в дозе 300 мг/5 мл 2 раза в день с компрессорным небулайзером PARI LC PLUS и T_p в дозе 4 капсулы по 28 мг 2 раза в день с ингалятором Т-326 (3 курса по 28 дней с 28-дневными интервалами) [7]. В исследовании участвовало 553 больных МВ не младше 6 лет с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и ОФВ₁ 25–75% от должного. Повышение ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем во время курсов лечения ингаляционным тобрамицином и снижение этого показателя во время перерывов в лечении были сходными в обеих группах. Доля больных, получавших другие антипсевдомонадные антибиотики, была достоверно выше в группе T_n (64,9% по сравнению с 54,5% в группе T_p), но число больных, госпитализированных по поводу респираторной патологии, было одинаковым в обеих группах (24,4 и 22,0% соответственно). При ингаляции сухой пудры чаще отмечался кашель. Плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* снижалась во время каждого лечебного цикла, причем к концу исследования этот эффект не уменьшился. По завершении 3-го курса плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* уменьшилась в большей степени в группе T_n (–1,6 log₁₀ по сравнению с –0,92 log₁₀ в группе T_p для мукоидных штаммов и –1,77 log₁₀ по сравнению с –0,73 log₁₀ для немуконидных штаммов), хотя число больных с отсутствием роста *P. aeruginosa* в мокроте к концу 3-го цикла было небольшим (11,6% в группе T_n и 9,9% в группе T_p), что закономерно при персистирующей инфекции.

В исследовании EAGER также оценивали мнение больных о лечении данным препаратом по вопроснику TSQM. За период исследования оценка пациентами эффективности лечения значительно повысилась — до 74,8 и 65,4 балла в группах

T_n и T_p соответственно, с достоверной разницей между группами в 9,36 балла. Лечение T_n занимало достоверно меньше времени, чем лечение T_p (5,6 мин по сравнению с 19,7 мин без учета затрат времени на обработку ингалятора). Таким образом, T_n был признан более удобным в использовании, чем T_p .

Частота **побочных эффектов** в исследовании EVOLVE была значительно выше в группе плацебо (75,5%), чем в группе T_n (50%). В исследовании EAGER, наоборот, частота побочных эффектов в группе T_n превышала таковую в группе T_p [7, 8]. Больные, ингалировавшие T_n , чаще всего жаловались на кашель (13,0 и 48,4% в исследованиях EVOLVE и EAGER соответственно), обострения легочной патологии (11,0 и 33,8% соответственно), боли в горле (11,0%), одышку (15,6%), лихорадку (15,6%), причем в исследовании EAGER у больных группы T_n кашель (48,4% по сравнению с 31,1%), дисфония (13,6% по сравнению с 3,8%) и нарушение вкуса встречались достоверно чаще, чем в группе T_p [7]. Серьезные побочные эффекты также регистрировались реже в группе T_p (6,5% по сравнению с 14,3% для плацебо) и в основном представляли собой обострения легочной патологии; частота их не различалась между группами (19,5% в группе T_n и 18,7% в группе T_p). Частота бронхоспазма также была одинаковой в обеих группах (5,2 и 5,3% соответственно) [7]. В исследовании EVOLVE зарегистрирован один смертельный исход в группе плацебо, связанный с прогрессированием терминального поражения легких; в исследовании EAGER — три смерти, все в группе T_n , не связанные с данным препаратом. У нескольких больных проводился аудиометрический мониторинг, который не выявил значимых изменений за период лечения [7, 8]. Из исследования EAGER выбыло 4% больных, получавших T_n , в основном из-за кашля, по сравнению с 1% больных в группе T_p (различия достоверны).

Следует отметить, что доля больных, испытывавших побочные эффекты препарата, во время первого курса лечения была выше, чем во время последующих курсов, что свидетельствует об ослаблении нежелательных реакций ингаляционного тобрамицина с течением времени или об адаптации организма [7]. Выбывание больных из исследования было максимальным во время первого курса терапии, т.е. большинство пациентов, хорошо переносивших препарат в начале лечения, так же хорошо переносили его и в дальнейшем. Оценка побочных эффектов пациентами по вопроснику TSQM не различалась между группами, получавшими разные лекарственные формы ингаляционного тобрамицина: 92,1 балла для T_n и 92,6 балла для T_p [7].

Высказано предположение, что большинство побочных эффектов T_n связаны с молекулой вещества-носителя. С другой стороны, такие побочные эффекты, как кашель, дисфония и нарушения вкуса, могут быть обусловлены раздражающим воздействием большой дозы антибиотика, доставляемой в дыхательные пути за короткое время.

В исследовании EVOLVE по мере увеличения числа курсов терапии отмечалась тенденция к увеличению доли штаммов *P. aeruginosa* с резистентностью к тобрамицину *in vitro*, которая, однако, не достигла статистической значимости по сравнению с исходным уровнем (18,5% по сравнению с 9,0%, относительный риск 2,03 для мукоидных штаммов, и 28,6% по сравнению с 6,7%, относительный риск 4,28 для немуконидных штаммов). Интересно, что аналогичные тенденции наблюдались и в группе плацебо [8]. В исследовании EAGER МИК тобрамицина достоверно не менялась во время лечения и не различалась между группами T_n и T_p [7]. Ни в одном исследовании на фоне терапии ингаляционным тобрамицином не появлялись другие возбудители, типичные для МВ.

Заключение

Сухая пудра тобрамицина для ингаляций в дозе 112 мг 2 раза в день через ингалятор Т-326 безопасна, эффективна и не требует больших затрат времени при длительном лечении хронической инфекции *P. aeruginosa* у больных МВ. По результатам рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования, T_p превосходит плацебо по влиянию на легочную функцию и плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa*, а также снижает потребность во внеплановой терапии по поводу обострений легочной патологии. В рандомизированном открытом исследовании T_p продемонстрировал результаты, сравнимые с результатами лечения T_p , и, таким образом, подтвердил не меньшую, чем у T_p , эффективность при почти полном отсутствии необходимости в обработке ингалятора, что позволяет еще больше снизить затраты времени на лечение. Следует ожидать, что T_p улучшит исходы заболевания у больных МВ.

Список литературы

1. *Parkins M.D., Elborn J.S.* Tobramycin Inhalation Powder™: a novel drug delivery system for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis // *Expert. Rev. Respir. Med.* 2011. V. 5. № 5. P. 609–622.
2. *Ramsey B.W., Dorkin H.L., Eisenberg J.D. et al.* Efficacy of aerosolized tobramycin in patients

with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 1993. V. 328. № 24. P. 1740–1746.

3. *Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 340. № 1. P. 23–30.
4. *Geller D.E., Weers J., Heuerding S.* Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011. V. 24. № 4. P. 175–182.
5. *Ungaro F., d'Angelo I., Coletta C. et al.* Dry powders based on PLGA nanoparticles for pulmonary delivery of antibiotics: modulation of encapsulation efficiency, release rate and lung deposition pattern by hydrophilic polymers // *J. Control. Release.* 2012. V. 157. № 1. P. 149–159.
6. *Geller D.E., Konstan M.W., Smith J. et al.* Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. V. 42. № 4. P. 307–313.
7. *Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M. et al.* Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial // *J. Cyst. Fibros.* 2011. V. 10. № 1. P. 54–61.
8. *Konstan M.W., Geller D.E., Minic P. et al.* Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. V. 46. № 3. P. 230–238.

Статья создана при поддержке
компании «Новартис»

New Inhalation Form of Tobramycin for Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Patients with Cystic Fibrosis

The review deals with some problems of antibacterial therapy of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection of lower respiratory tract in patients with cystic fibrosis. Inhalation antibiotics give an opportunity to create high concentration of drug directly in the site of infection and overcome the resistance of agents with low risk of side effects. The features of tobramycin pharmacokinetics and the results of studies, that proved clinical efficacy and safety of inhalation form of tobramycin in patients with cystic fibrosis, are discussed. The review describes a new method of drug delivery using nanoparticles (PulmoSphere™) and inhalation form of tobramycin as a dry powder. The review concerns some aspects of clinical efficacy and safety of new method, approaches to saving time and improvement of outcomes of cystic fibrosis.

Key words: tobramycin, cystic fibrosis, nebulizer, PulmoSphere™, powder inhaler T-326.