

В.В. Черников<sup>1</sup>, С.А. Красовский<sup>2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

## Новый шаг в улучшении качества жизни больных муковисцидозом: тобрамицин для ингаляционного введения

### Контактная информация:

Черников Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем охраны здоровья детей ФГБУ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 967-14-20, e-mail: vladfirst1@gmail.com

Статья поступила: 13.06.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Статья посвящена моногенной полисистемной болезни — муковисцидозу, тяжесть течения которой и прогноз во многом определяются степенью поражения легких, а также инфицированием и развитием хронического воспалительного процесса в дыхательных путях. Авторы демонстрируют нарушение качества жизни у детей с муковисцидозом, а также рассматривают пути решения вопросов приверженности к терапии, что имеет немаловажное значение для эффективности лечения. На примере собственного исследования и международного опыта показана эффективность ингаляционного метода доставки лекарственного средства в патологический очаг.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, наследование, течение, приверженность к терапии, антибактериальная терапия, лекарственные формы тобрамицина, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 86–91)

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание, путь наследования — аутосомно-рецессивный. Частота этой патологии существенно варьирует в разных странах, нациях и популяциях. В Российской Федерации, по данным, полученным в результате неонатального скрининга, частота МВ составляет 1:10 000 новорожденных [1], что несколько меньше, чем частота в большинстве стран Западной Европы, Северной Америки и Австралии — 1:2000–5000. Несмотря на это, количество людей с подтвержденным МВ в России составляет почти 3000, а число недиагностированных случаев, по оценкам экспертов [2], может быть в несколько раз больше.

Мутация в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза влечет за собой дисфункцию хлорного канала, расположенного в апикальной поверхности мембран экзокринных желез, нарушение же транспорта

ионов хлора приводит к формированию патологически вязкого обезвоженного секрета. Дальнейший сценарий патогенеза в разных органах несколько различается: в бронхолегочной системе определяющим становится присоединение инфекционного фактора; в поджелудочной железе — картина хронического фиброзно-кавернозного панкреатита; в печени — канальцевый холестаза, в ряде случаев с развитием цирроза; в семявыносящих протоках — их облитерация.

Несмотря на то, что МВ является мультисистемной патологией, тяжесть заболевания, инвалидизация и смертность, безусловно, определяются степенью поражения бронхолегочной системы [3–6]. Инфицирование дыхательных путей патогенной микрофлорой носит характер хронического; если в детском возрасте доминирующей микрофлорой является *Staphylococcus aureus*, то с возрастом все большую роль начинает приобретать

V.V. Chernikov<sup>1</sup>, S.A. Krasovskiy<sup>2</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

## New step in the life quality improvement of patients with mucoviscidosis: tobramycin for anapnotherapy

This article is dedicated to a monogenic polysystemic disease — mucoviscidosis; its course severity and prognosis are to a large extent determined by the degree of lung affection, infection and chronic inflammatory process development in the airways. The authors show the derangement of the quality of life in children with mucoviscidosis and examine approaches to the therapy adherence issues, which is important for the treatment effectiveness. On the example of their own study and international experience they show the effectiveness of the inhalation technique of the drug delivery to a pathological nidus.

**Key words:** mucoviscidosis, inheritance, course, therapy adherence, antibacterial therapy, tobramycin dosage forms, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 86–91)

грамотрицательная флора, в частности *Pseudomonas aeruginosa* (определяется в мокроте у 70% взрослых, больных МВ). Инфицирование дыхательных путей синегнойной палочкой зачастую сопряжено с ухудшением общего прогноза вследствие развития более интенсивного микробно-воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева.

В связи с этим терапия, направленная на эрадикацию синегнойной палочки при первичном ее высеве или на постоянное подавление ее роста при хроническом инфицировании, является важнейшей составляющей частью комплексного ведения больных МВ. В арсенале врачей имеется пероральная, внутривенная и ингаляционная противосинегнойная терапия. Преимущества ингаляционной антибактериальной терапии перед системным введением очевидны: топическое действие, создание значительно более высоких концентраций в дыхательных путях, минимизация токсических эффектов, простота использования.

Постоянное увеличение продолжительности жизни — это результат успехов в лечении муковисцидоза. Так, в большинстве развитых стран медиана выживаемости приближается к 40-летнему рубежу или превышает его, что приводит к прогредиентному росту доли взрослых пациентов, численность которых в ряде стран стала доминировать над количеством пациентов детского возраста.

Именно активному применению ингаляционной антибактериальной терапии зарубежные и отечественные специалисты отводят важнейшее место в улучшение прогноза и выживаемости больных МВ [7, 8]. В настоящее время применяются два препарата тобрамицина, специально предназначенные для ингаляций, оба широко используются в Европе, США и Канаде — Тоби (Novartis, Швейцария) и Брамитоб (Chiesi Farmaceuti SpA, Италия). Эти препараты применяются в базисной терапии взрослых и детей, больных муковисцидозом, с инфицированием дыхательных путей *P. aeruginosa*. В РФ оба препарата были зарегистрированы в мае 2008 г.

Клиническая эффективность ингаляционного тобрамицина при лечении больных муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa*, была изучена как в краткосрочных, так и в долгосрочных клинических исследованиях. Анализ результатов продемонстрировал достоверное улучшение показателей легочной функции [9–13].

Проведенные исследования показали, что ингаляционный тобрамицин хорошо переносится пациентами. В отличие от парентеральных препаратов ингаляционные формы не обладали нефро- или ототоксичностью. Не было отмечено повышения уровня креатинина или ухудшения результатов аудиометрии по сравнению с плацебо [12–15]. Этот результат соответствовал низкому уровню концентрации тобрамицина в плазме после ингаляции (< 1 мг/л), что значительно ниже, чем концентрация, вызывающая системное токсическое действие (> 10–12 мг/л) [16]. Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, связанными с применением ингаляционного тобрамицина, были изменение голоса и звон в ушах [13, 17]. Побочные

эффекты были описаны у большего процента пациентов, получавших долгосрочную прерывистую терапию, по сравнению с плацебо. У некоторых пациентов после ингаляции может возникнуть бронхоспазм, связан он с конкретными свойствами используемой лекарственной формы (например, pH, консерванты, осмолярность); его развитие можно предотвратить одновременным использованием бронходилататора (например, сальбутамола) [18, 19].

Известно, что любое хроническое заболевание снижает качество жизни ребенка, а также семьи, в которой он воспитывается [20]. Качество жизни — многогранное понятие, которое охватывает физическое, психологическое и социальное благополучие так, как его воспринимает сам пациент [21]. Согласно определению А. А. Новика с соавт., «качество жизни ребенка — это интегральная характеристика здоровья ребенка, основанная на его субъективном восприятии» [22]. В последнее время это понятие стало неотъемлемой частью здравоохранения и прочно вошло в клинические и медико-социальные исследования. В отечественной и зарубежной педиатрии показатель качества жизни активно используется в популяционных исследованиях для осуществления индивидуального мониторинга различных контингентов детей, с целью оценки эффективности лечения, профилактических и реабилитационных мероприятий, прогноза заболевания, а также определения комплексного влияния хронической патологии на ребенка [23, 24].

Было доказано, что качество жизни людей с хронической патологией по всем параметрам ниже, чем у здоровых [25]. Существуют особенности нарушения этого показателя в зависимости от нозологии: как по степени снижения, так и по нарушению отдельных составляющих качества жизни [26]. Кроме того, установлено, что качество жизни в период обострения болезни значительно ухудшается по сравнению с ремиссией, а также зависит от частоты обострений [27].

В современном мире средняя продолжительность жизни больного МВ составляет около половины продолжительности жизни обычного индивидуума из условно здоровой популяции. В настоящее время одной из главных задач следует считать не только дальнейшее увеличение продолжительности жизни при МВ, но и улучшение качества прожитых больным лет, приближение его к полноценной жизни.

Качество жизни больных МВ было исследовано в серии работ, приведших к созданию ряда анкет для пациентов [28]. Установлено, что показатели качества жизни взрослых и детей, больных МВ, снижены в основном за счет ограничения жизнеспособности, физической и социальной активности на фоне негативного восприятия своего здоровья в целом; наиболее уязвимой категорией оказались подростки 14–18 лет [29]. В двух исследованиях оценивалось влияние ингаляционного тобрамицина на качество жизни у больных муковисцидозом с инфекцией *P. aeruginosa*. В США 520 пациентам или их родителям был задан вопрос: улучшилось, ухудшилось или осталось без изменений их состояние после 3 циклов ингаляций препарата (тобра-

мицина или плацебо). Улучшение качества жизни было более выраженным в группе пациентов, получавших терапию ингаляционным тобрамицином, по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ) [30]. Аналогичные результаты получены и в исследовании на небольшой ( $n = 20$ ) группе пациентов [31].

В настоящее время вместо термина «compliance» — приверженность лечению (то есть степень соответствия между поведением пациента и рекомендациями врача, как правило, относительно приема фармпрепаратов) — врачи предпочитают использовать более широкое понятие «adherence to therapy» — приверженность терапии (соблюдение всех указаний врача). Проблема приверженности пациента терапии существует столько же, сколько и практическая медицина и означает, что пациент принимает лекарство вовремя и в необходимой, предписанной врачом дозе.

Только 1/3 пациентов с хроническими заболеваниями привержена терапии полностью (табл.) [32, 33].

Примерно 7% пациентов с МВ, получающих  $\geq 4$  курсов раствора тобрамицина в год, сохраняют приверженность терапии [34].

Имеется обратная зависимость между такими показателями, как количество принимаемых препаратов и приверженность к лечению. Это связано с тремя основными причинами:

- субъективным неприятием больного, включая страх относительно большого количества препаратов и, соответственно, некорректный их прием;
- большей стоимостью терапии, являющейся многокомпонентной;
- сложностью режима приема и, соответственно, большей вероятностью отклонений (например, при увеличении количества принимаемых таблеток в день от одной до четырех вероятность соблюдения приверженности снижается вдвое).

Основными «барьерами» в приверженности к терапии у пациентов с МВ являются [35]:

- большое количество препаратов (18%);
- длительность терапии (38%);
- невнимательность, в частности, забывают принимать препараты (53%).

Терапия пациентов с МВ включает: ингаляционные, внутривенные и пероральные антибактериальные препараты, бронходилататоры, препараты ДНазы, панкреатические ферменты, диету, кинезитерапию, школы для детей/подростков/взрослых. Таким образом, зачастую временной объем повседневной терапии составляет около 2 часов, что, безусловно, отражается на качестве жизни пациентов. Основное время терапии занимает физиотерапия, ингаляции через небулайзер препара-

тов, а также время на установку, чистку и дезинфекцию небулайзеров [36]. Одна ингаляция раствора тобрамицина через небулайзер занимает 15–20 мин, а его 2-кратный прием в сутки и последующая стерилизация ингалятора (после каждого использования) являются главной причиной, ограничивающей его применение и уменьшающей число больных, строго соблюдающих режим лечения [37].

Установлено, что большинство пациентов не чистят небулайзеры должным образом. Так, в исследовании A. S. Melani et al. было выявлено, что только 30% пациентов чистят небулайзеры после каждого использования, тогда как более 1/3 пациентов не чистят их совсем [38]. В других исследованиях также было показано, что более 60% пациентов обрабатывают их реже 1 раза в неделю или не обрабатывают вовсе [39–41]. Все это приводит к высокой обсемененности небулайзеров, в частности *Pseudomonas spp.* [41], одновременно с этим увеличивает число инфекционных осложнений, способствует более быстрому прогрессированию заболевания и снижает качество жизни пациентов с МВ.

Уменьшение времени ингаляции, устранение необходимости в сборке/разборке, чистке и последующей стерилизации ингаляционного устройства, отсутствие необходимости в хранении препарата в условиях холодильника, а также увеличение компактности устройства может значительно улучшить приверженность к ингаляционной терапии.

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

Ингаляционный порошок тобрамицин Тоби Подхалер является инновационной формой доставки лекарственного вещества непосредственно в легкие пациентов с МВ, то есть в очаг синегнойной инфекции. Препарат помещен в капсулы по 28 мг в каждой. Капсула устанавливается в портативный порошок ингалятор (Подхалер), с помощью кнопки в ней производится прокол, порошок попадает в само устройство, после чего пациент делает вдох. Необходимо вдохнуть четыре капсулы за один прием: таким образом, доза составляет 112 мг. Инновационный ингалятор позволяет почти в четыре раза повысить эффективность процесса ингаляции и снизить дозировку антибиотика. Было продемонстрировано, что при использовании раствора тобрамицина только 9,2% вещества распределялось в легких, а при использовании порошкообразной формы — 34,2% (80 мг порошковой формы), что составляет 27,3 и 27,4 мг вещества, соответственно. Таким образом, можно говорить о полной эквивалентности доз обеих форм [42].

**Таблица.** Пациенты, приверженные к терапии в зависимости от болезни (%)

Болезни	Число пациентов, %
Муковисцидоз	57 (33–94)
Эпилепсия	32
Бронхиальная астма	12–66
Терминальная почечная недостаточность (пациенты на диализе)	58

Препарат назначается с 6-летнего возраста, хранится при комнатной температуре, среднее время ингаляции составляет 4,9 мин, а порошковый ингалятор не требует чистки и дезинфекции.

В многоцентровом международном исследовании EVOLVE порошкообразный тобрамицин сравнивали с плацебо в течение трех 28-дневных курсов лечения с 28-дневным интервалом [43]. В исследовании участвовало 140 больных МВ. Уже к 28-му дню терапии прирост объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) по сравнению с исходным в группе, получавшей исследуемый препарат, был значительно выше, чем в группе плацебо, с разницей между группами 13,3%. После перевода группы плацебо на активную терапию эта разница исчезла. Препарат также снизил плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* в основной группе как для мукоидных штаммов (на 2,61 log<sub>10</sub> колониеобразующих единиц (КОЕ)/г по сравнению с 0,43 log<sub>10</sub> КОЕ/г в группе плацебо), так и для немukoидных (на 1,91 по сравнению с 0,15 log<sub>10</sub> КОЕ/г, соответственно). Доля больных, нуждавшихся в других антибиотиках с антисинегнойной активностью, уже после 1-го курса терапии была достоверно ниже в группе, получавшей порошковую форму тобрамицина (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%. Частота побочных эффектов в исследовании была значительно выше в группе плацебо (75,5%), чем в основной группе (50%). Больные, получавшие изучаемый препарат, чаще всего жаловались на кашель (13%), обострения легочной патологии (11%), боли в горле (11%), одышку (15,6%), лихорадку (15,6%) [43].

Другое открытое рандомизированное исследование (EAGER) было направлено на сравнение эффективности и безопасности раствора тобрамицина в дозе 300 мг/5 мл 2 раза в день с компрессорным небулайзером и порошковой формы в дозе 4 капсулы по 28 мг 2 раза в день с ингалятором Т-326 (3 курса по 28 дней с 28-дневными интервалами) [44]. В исследовании участвовало 553 больных МВ старше 6 лет. Повышение ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным уровнем во время курсов лечения и снижение этого показателя во время перерывов были сходными в обеих группах. Доля больных, получавших другие антипсевдомонадные антибиотики, была недостоверно выше в группе, получавшей порошкообразный препарат (64,9%), по сравнению с группой сравнения (54,5%); число больных, госпитализированных по поводу респираторной патологии, было одинаковым в обеих группах (24,4 и 22,0%, соответственно). Плотность обсе-

менности 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 у пациентов, получавших порошковую форму препарата, по сравнению с растворимой формой: для мукоидных (-1,6 и -0,92 log<sub>10</sub>, соответственно) и для немukoидных штаммов (-1,77 и -0,73 log<sub>10</sub>, соответственно), хотя число больных с отсутствием роста *P. aeruginosa* в мокроте к концу 3-го цикла было небольшим (11,6 и 9,9%, соответственно), что характерно для персистирующей инфекции. Побочные эффекты в группе пациентов, использовавших порошковый тобрамицин, были несколько чаще [43, 44]. Больные жаловались на кашель (48,4%), обострения легочной патологии (33,8%), боли в горле (11,0%), одышку (15,6%), лихорадку (15,6%), дисфонию (13,6%) и нарушение вкуса. Следует отметить, что доля больных, у которых развились побочные эффекты, 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 [44].

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 баллов в группе пациентов, получавших порошковую форму, и 65,4 — в группе больных, получавших раствор, с достоверной разницей между группами 9,36 баллов. Лечение препаратом Тоби Подхалер занимало достоверно меньше времени, чем лечение традиционной растворимой формой (5,6 по сравнению с 19,7 мин без учета затрат времени на обработку ингалятора). Дополнительные вопросы, касающиеся удобства использования и обслуживания ингаляционных устройств, показали существенное преимущество порошкового ингалятора. Таким образом, новая форма была признана более удобной в использовании. Оценка побочных эффектов пациентами по вопроснику TSQM не различалась между группами, получавшими разные лекарственные формы ингаляционного тобрамицина: 92,1 и 92,6 балла [44].

По результатам проведенных исследований, новая порошкообразная форма препарата тобрамицин подтвердила свою эффективность при почти полном отсутствии необходимости в обработке ингалятора, что позволяет еще больше снизить затраты времени на лечение, улучшает исходы заболевания у больных МВ и повышает их качество жизни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кусова З.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Особенности массового скрининга новорожденных на муковисцидоз. *РМЖ*. 2010; 5: 265–270.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения детей, больных муковисцидозом в РФ. Материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых-2009». М.: ЗАО «Рекламно-издательская группа МераПро». 2009. С. 7–12.
3. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.V. Cystic Fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996; 154 (5): 1229–1256.
4. Cystic fibrosis foundation, patient registry 2010. *Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA*. 2011. URL: <http://www.cff.org>
5. Namazova-Baranova L.S., Surkov A.N., Tomilova A.Yu., Simonova O.I., Torshkoeva R.M. Capabilities of liver ultrasound elastography in children with cystic fibrosis. The 35th European Cystic Fibrosis Conference, 2012.

6. Canadian cystic fibrosis patient data registry report. 2009. URL: <http://www.cysticfibrosis.ca>
7. Красовский С. А., Черняк А. В., Амелина Е. Л., Никонова В. С., Воронкова А. Ю. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 79–86.
8. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011; 342: 1008.
9. 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; 328: 1740–1746.
10. Lenoir G., Antypkin Y.G., Miano A. et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Drugs*. 2007; 9: 11–20.
11. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomized clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002; 20: 658–664.
12. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999; 340: 23–30.
13. Chuchalin A., Gyurkovics K., Bartnicka M.T. 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. *Pediatr Drugs*. 2007; 9: 21–31.
14. Moss R.B. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest*. 2001; 120: 107–113.
15. Moss R.B. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 121: 55–63.
16. AHFS drug information 2006. Tobramycin sulfate. URL: [http://www.ashp.org/ahfs/first\\_rel/Revised-tobramycin\\_oct2006pdf](http://www.ashp.org/ahfs/first_rel/Revised-tobramycin_oct2006pdf) [accessed 1 Nov 2007].
17. Murphy T.D., Anbar R.D., Lester L.A. et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38: 314–320.
18. Nikolaizik W.H., Trociewicz K., Ratjen F. Bronchial reactions to the inhalation of high-dose tobramycin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002; 20: 122–126.
19. Ramagopal M., Lands L.C. Inhaled tobramycin and bronchial hyperactivity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 366–370.
20. Goldbeck L., Melches J. Quality of life in families of children with congenital heart disease. *Qual Life Res*. 2005; 14 (8): 1915–1924.
21. Thwaites R. M. A., Price M. S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. *Пульмонология*. 1998; 3: 19–23.
22. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в педиатрии. М.: Издание Российской академии естественных наук. 2008. 104 с.
23. Bisegger C., Cloetta B., von Rueden U. Health-related quality of life: gender differences in childhood and adolescence. *Soz Präventivmed*. 2005; 50 (5): 281–291.
24. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. Изучение качества жизни в педиатрии. Серия «Социальная педиатрия», вып. 10. М.: Союз педиатров России. 2012. 272 с.
25. Михайлова Т. Л., Румянцев В. Г., Кольченко И. И. и др. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 12 (6): 70–75.
26. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева, М.: ОЛМА-ПРЕСС. 2002. 321 с.
27. Новик А. А., Денисов Н. Л., Ионова Т. И. и др. Качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Материалы конференции «Исследование качества жизни в медицине». СПб., 2000. С. 97–98.
28. Weiner J.R., Toy E.L., Sacco P., Duh M.S. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 751–766.
29. Девайкина М. Е. Динамика выживаемости и состояние качества жизни больных муковисцидозом под влиянием терапевтических комплексов и системы диспансерного наблюдения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2003. 22 с.
30. Quittner A.L., Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33: 269–276.
31. Hill D.M., Fukushima L.K., Hsu E., Woo M.S. Obstacles to use of high-dose aerosolized tobramycin in eligible cystic fibrosis patients. In: *American Thoracic Society Conference*, 2005.
32. Dodd M.E., Webb A.K. Understanding non-compliance with treatment in adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2000; 93 (Suppl. 38): 2–8.
33. Abbot J., Gee L. Contemporary psychosocial issues in cystic fibrosis: treatment adherence and quality of life. *Disability and Rehabilitation*. 1998; 20 (6–7): 262–271.
34. Geller D.E., Madge S. Technological and behavioral strategies to reduce treatment burden and improve adherence to inhaled antibiotics in cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2011; 105: 2, 24–31.
35. Dziuban E. J., Saab-Abazeed L., Chaudhry S.R., Streetman D.S., Nasr S.Z. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2010; 45: 450–458.
36. Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009; 8: 91–96.
37. 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; 24 (4): 175–182.
38. Melani A.S., Sestini P., Aiolfi S. et al. GENebu Project: home nebulizer use and maintenance in Italy. *Eur Respir J*. 2001; 18: 758–763.
39. Saiman L., Siegel J. Cystic fibrosis foundation consensus conference on infection control participants. *Am J Infect Control*. 2003; 31: 1–62.
40. Lester M.K., Flume P.A., Gray S.L., Anderson D., Bowman C.M. Nebulizer use and maintenance by cystic fibrosis patients: a survey study. *Respir Care*. 2004; 49 (12): 1504–1508.
41. Blau H., Mussaffi H., Mei Zahav M. et al. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev*. 2007; 33: 491–495.
42. Geller D., Weers J., Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011; 24: 1–8.
43. 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; 46 (3): 230–238.
44. 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; 10 (1): 54–61.

**Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.**