

Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией

👁 Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, В.С. Никонова

Медико-генетический научный центр РАМН

Использование ингаляционных антибиотиков в стационаре для контроля синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом хорошо изучено. Их применение дает возможность эффективно контролировать инфекцию и повышает качество жизни пациентов за счет удобства и простоты применения по сравнению с парентеральными антибиотиками. В нашем исследовании участвовало 34 пациента с первичной или хронической синегнойной инфекцией, которые получали один из трех ингаляционных антибиотиков: тобрамицин (Тоби, брамитоб) или колистин. Продемонстрирована хорошая бактериологическая эффективность, а также улучшение функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционные антибиотики, *P. aeruginosa*, Тоби, брамитоб, колистин.

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частая наследственная полиорганная патология, характеризующаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. В последние десятилетия наблюдаются положительные изменения в терапии пациентов с МВ, и если раньше этих пациентов лечили в основном педиатры, то сейчас всё большее число специалистов разного профиля встречается с больными МВ.

Распространенность МВ в России варьирует от 1 : 8500 до 1 : 13000 новорожденных в зависимости от региона. По данным нашего центра (Московское отделение Российского центра муковисцидоза), ежегодно в Москве рождается 15, а в России — 300 больных МВ. В нашем центре на активном диспансерном наблюдении находится более 600 больных МВ, из них 26% старше 16 лет. Сейчас в нашей стране действуют Российский центр и 45 специализированных региональных центров по диагностике, лечению и реабилита-

ции больных МВ. Также действуют приказы Минздравсоцразвития России по ряду льгот для инвалидов детства, больных МВ. С Российским центром муковисцидоза активно сотрудничает межрегиональная общественная организация “Помощь больным муковисцидозом”. В центре апробируются и успешно применяются новейшие медицинские препараты, современные лечебно-реабилитационные режимы и технологии, которые позволяют многим больным вести образ жизни, близкий к полноценному.

Совершенствование лечебно-реабилитационных режимов способствует улучшению выживаемости больных МВ, что ведет к трансформации прежде фатальной патологии детского возраста в хроническую болезнь взрослых. Средняя ожидаемая продолжительность жизни у больных МВ, рожденных в Великобритании в 2000 г., превысит 50 лет. В 2008 г. Hodson M.E. et al. опубликовали данные 40-летнего наблюдения и сделали вывод о том, что пациенты, дожившие до 40-летнего возраста, имеют

Контактная информация: Никонова Виктория Сергеевна, nikonovavs@mail.ru

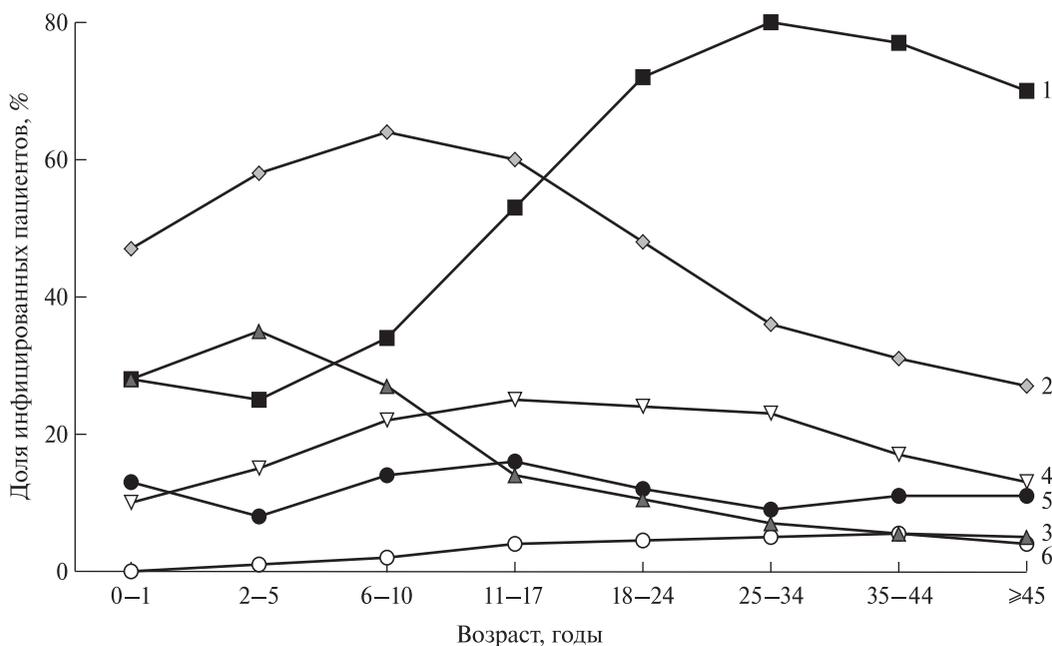


Рис. 1. Возрастная динамика инфицирования у больных МВ. 1 – *P. aeruginosa*, 2 – *S. aureus*, 3 – *H. influenzae*, 4 – метициллин-резистентный *S. aureus*, 5 – *S. maltophilia*, 6 – *B. cepacia complex*.

50% вероятность достигнуть возраста 53 лет, а 35% из них доживут до 60 лет.

Нарушения в бронхолегочной системе определяют характер течения МВ и его исход более чем у 90% больных. Железы слизистой оболочки дыхательных путей вырабатывают большое количество вязкого секрета, который скапливается в просвете бронхов, что приводит к полной обтурации мелких бронхиол. В результате инфицирования вязкой слизи патогенной микрофлорой развивается гнойное воспаление, слизистый секрет замещается гнойным. Вследствие нарушения естественного пассажа мокроты, который осуществляется движениями реснитчатого эпителия, нарастает обструкция, что ведет к усилению инфекционного процесса и формированию “порочного круга”: обструкция–инфекция–воспаление. В стенках бронхов возникает воспаление различной степени тяжести. Клеточные структуры, обеспечивающие прочность бронхиальной стенки, разруша-

ются, что приводит к формированию бронхоэктазов и бронхиолоэктазов. По мере утяжеления заболевания усиливаются бронхоэктатические изменения и разрушение паренхимы легких, нарастает гипоксемия, развивается легочная гипертензия и легочное сердце.

В условиях мукостаза и бронхиальной обструкции у пациентов с МВ уже в течение первого года жизни происходит **инфицирование дыхательных путей** различными микроорганизмами. Наиболее распространенными являются золотистый стафилококк (*S. aureus*) и синегнойная палочка (*P. aeruginosa*). Как правило, сначала происходит инфицирование *S. aureus*, и только потом обнаруживается *P. aeruginosa* (рис. 1). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia complex*.

При регулярном высеве возбудителя из бронхиального секрета более 6 мес подряд применяется термин “**хроническая инфекция**”. Развитие хронической синегнойной

инфекции обычно сопровождается нарастанием респираторного синдрома и трансформацией *P. aeruginosa* в мукоидные (слизистые) формы. Эти формы возбудителя окружены слизистой капсулой (альгиномом), защищающей их от действия антибиотиков, антител и других факторов защиты.

Отмечено, что у части пациентов заболевание быстро прогрессирует, несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию инфекционного поражения бронхолегочной системы, в то время как у других обнаруживается более благоприятная динамика и больные достигают возраста старше 18 лет. Однако достоверный прогноз исхода МВ невозможен даже в тех случаях, когда точно установлен тип мутации. По-видимому, определенную роль в формировании прогноза заболевания играют и другие медицинские и социальные факторы: качество проводимой терапии, приверженность лечению, питание и образ жизни.

Важным компонентом лечения хронического инфекционного процесса в легких при МВ является адекватная **антибактериальная терапия**. Применение антибиотиков позволяет замедлить прогрессирование бронхолегочного процесса. Для достижения достаточной концентрации системных антибиотиков в вязкой мокроте у пациентов с МВ требуется применение их в высоких дозировках, что увеличивает риск токсического системного воздействия и возникновения нежелательных эффектов. Некоторым пациентам необходима госпитализация с целью установки внутривенного катетера для проведения антибактериальной терапии, что делает невозможным амбулаторное ведение пациента и тем самым значительно увеличивает затраты на лечение.

При выборе антимикробного препарата необходимо ориентироваться на результаты микробиологического исследования и антибиотикограмму, а также использовать различные формы антибактериальных препаратов в зависимости от состояния пациента. Внутривенные и пероральные антибиотики используются для лечения обостре-

ний и при первичном высеве *P. aeruginosa*, тогда как ингаляционные антибиотики — для предупреждения обострений, при первичном высеве *P. aeruginosa* и для терапии хронической синегнойной инфекции.

В соответствии с Европейским консенсусом по ранней терапии и профилактике поражения легких при муковисцидозе (2004) для лечения ранней синегнойной инфекции рекомендуются ингаляции тобрамицина или колистиметата натрия. На сегодняшний день на российском рынке представлены три **ингаляционных антибиотика**: Тоби, брамитоб и колистин. Использование ингаляционных форм антибиотиков в стационаре уже показало свою эффективность, в том числе и в России. Ингаляционные антибиотики имеют ряд преимуществ перед парентеральными формами: они создают более высокие концентрации в очаге инфекции при минимальном системном воздействии, улучшают функцию внешнего дыхания (ФВД), более удобны для применения, причем их использование возможно в амбулаторных условиях и связано с меньшим психоэмоциональным стрессом.

Но несмотря на все эти преимущества, приверженность пациентов к терапии в стационаре и при амбулаторном режиме сильно различается: в стационаре пациенты более ответственно относятся к лечению, чем в домашних условиях. В связи с этим нам было важно оценить **эффективность и безопасность ингаляционных антибиотиков при амбулаторном лечении больных МВ с синегнойной инфекцией**.

В исследовании, проводившееся в Российском центре муковисцидоза на базах РДКБ Минздравсоцразвития России и ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы, включались пациенты с верифицированным диагнозом МВ и наличием *P. aeruginosa* в мокроте. Всего в исследовании участвовало 34 пациента: 12 — с первичным высеvom *P. aeruginosa* и 22 — с хронической синегнойной инфекцией. На протяжении 12 мес антибиотикотерапии (табл. 1) в динамике прослеживались показатели ФВД —

Таблица 1. Режимы антисинегнойной терапии

Стадия инфекции	Количество пациентов	Режим терапии
Первичный высев <i>P. aeruginosa</i>	3	Тоби (раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/5 мл) по 300 мг 2 раза в день 28 дней + ципрофлоксацин 30 мг/кг/сут перорально 21 день
	9	Колистин (колистиметат натрия) 1–2 млн. ЕД 2 раза в день 21 день + ципрофлоксацин 30 мг/кг/сут перорально 21 день
Хроническая синегнойная инфекция	11	Тоби (раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/5 мл) по 300 мг 2 раза в день 6 курсов по 28 дней с перерывами по 28 дней
	8	Брамитоб (раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/4 мл) по 300 мг 2 раза в день 6 курсов по 28 дней с перерывами по 28 дней
	3	Колистин (колистиметат натрия) 1–2 млн. ЕД 2 раза в день постоянно

объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), данные бактериологического исследования мокроты (наличие *P. aeruginosa* и ее чувствительность к антибиотикам), а также возникновение нежелательных эффектов.

Тоби — высококонцентрированный раствор тобрамицина для ингаляций (Новартис Фарма АГ, Швейцария), который применяется в лечении больных МВ с хронической синегнойной инфекцией с 1994 г. Рекомендуемый режим терапии для детей старше 6 лет и взрослых — по 300 мг Тоби

2 раза в день на протяжении 28 дней, перерыв 28 дней, затем повторение курса. При применении Тоби удается достичь в очаге инфекции максимально высокой концентрации препарата при минимальном системном воздействии. Тоби применялся у 14 пациентов со смешанной формой МВ: у 11 человек с хронической инфекцией и у 3 — с первичным высевом *P. aeruginosa*.

При хронической синегнойной инфекции терапия Тоби позволила добиться эрадикации синегнойной палочки у 91% пациентов (у 10 из 11), а также улучшения параметров ФВД на 9–10% (рис. 2). У одного

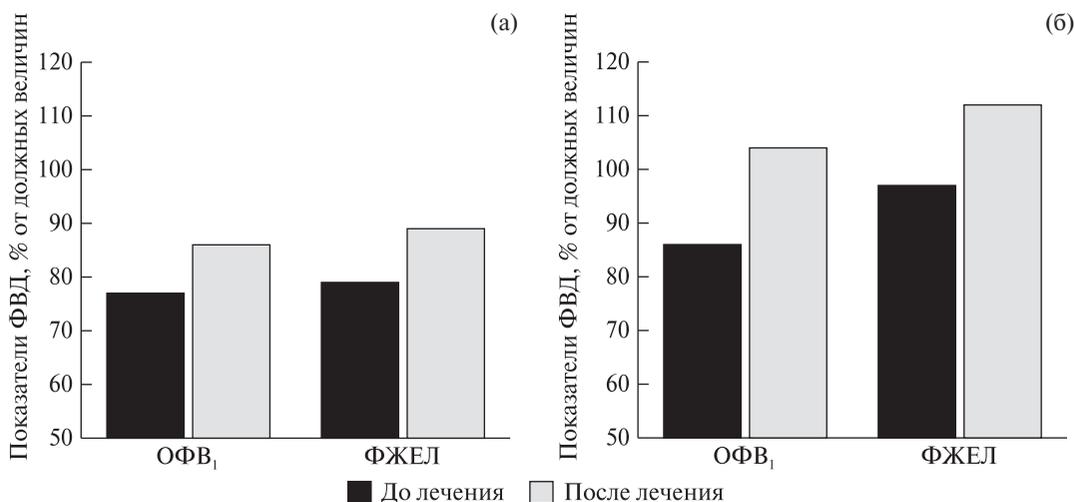


Рис. 2. Показатели ФВД у пациентов с хронической синегнойной инфекцией (а) и с первичным высевом *P. aeruginosa* (б) до и после лечения Тоби.

Таблица 2. Схема применения колистина для профилактики развития хронической синегнойной инфекции

Частота высева <i>P. aeruginosa</i>	Ингаляции колистина	Ципрофлоксацин перорально, мг/кг/сут	Длительность курса, нед
1-й высев за 6 мес	По 1 млн. ЕД 2 раза в сутки	25–50	3
2-й высев за 6 мес	По 2 млн. ЕД 3 раза в сутки	25–50	3
Три высева за 6 мес	По 2 млн. ЕД 3 раза в сутки	25–50	12
Больные, ранее получавшие внутривенную антисинегнойную терапию, у которых в течение нескольких месяцев отсутствует высев <i>P. aeruginosa</i>	По 2 млн. ЕД 3 раза в сутки	25–50	3

пациента в течение первых 10–14 дней каждого курса лечения отмечалась осиплость голоса, однако отмены препарата не потребовалось с учетом положительной динамики данных ФВД, уменьшения кашля и улучшения самочувствия. При первичном высеве синегнойной палочки терапия Тоби привела к эрадикации возбудителя у всех пациентов, а также к улучшению показателей ФВД на 15–18% (см. рис. 2). Нежелательных явлений на фоне лечения не отмечалось.

Брамитоб – высококонцентрированный раствор тобрамицина для ингаляций (Къези Фармасьютикалс, Италия). Рекомендуются режим терапии для детей старше 6 лет и взрослых такой же, как у Тоби. Брамитоб применялся у 8 пациентов с хронической синегнойной инфекцией и привел к эрадикации у 38% пациентов, наряду с этим было отмечено улучшение ФЖЕЛ на 8% (рис. 3).

Колистин – циклический полипептидный антибиотик колестиметат натрия (Грюненталь, Германия). В нашем центре принята стандартная схема применения препарата в зависимости от микробиологического профиля пациента, причем всем пациентам дополнительно назначают ципрофлоксацин (табл. 2). Колистин применялся у 12 пациентов: у 3 – с хронической синегнойной инфекцией и у 9 – с первичным высевом *P. aeruginosa*. Терапия коли-

стином при хронической синегнойной инфекции позволила добиться эрадикации *P. aeruginosa* у 2 из 3 пациентов, а также улучшения ФВД (рис. 4). При первичном высеве синегнойной палочки частота эрадикации составила 78%, но положительной динамики параметров ФВД не обнаружено.

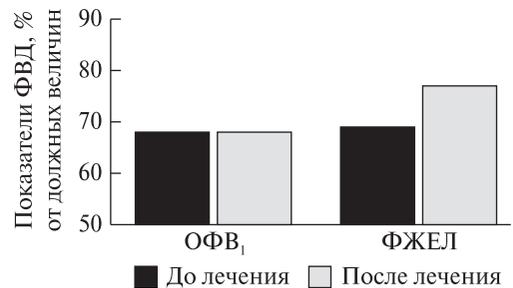


Рис. 3. Показатели ФВД у пациентов с хронической синегнойной инфекцией до и после лечения брамитобом.

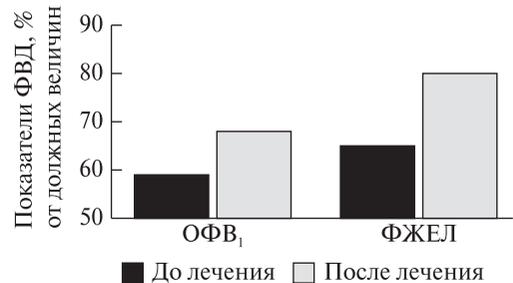


Рис. 4. Показатели ФВД у пациентов с хронической синегнойной инфекцией до и после лечения колестином.

Таблица 3. Результаты применения ингаляционных антибиотиков при МВ

Препарат	Тип инфицирования	n	Частота эрадикации <i>P. aeruginosa</i> , %	Прирост ОФВ ₁ , %	Прирост ФЖЕЛ, %
Тоби	Первичное	3	100	18	15
	Хроническое	11	91	9	10
Брамитоб	Хроническое	8	38	0	8
Колистин	Первичное	9	78	1	0
	Хроническое	3	66	9	15

Наш опыт применения ингаляционных антибиотиков при МВ суммирован в табл. 3. Амбулаторное использование ингаляционных антибиотиков показало высокую бактериологическую эффективность независимо от типа инфекции (первичная или хроническая), при этом у большинства пациентов отмечалось улучшение функции легких. Нежелательные явления были единичными и нетяжелыми. Безусловно, число включенных в исследование пациентов было невелико, однако его результаты многообещающи. Для более полного и достоверного анализа эффективности ингаляционной антибактериальной терапии у больных МВ в амбулаторных условиях необходимы дальнейшие исследования.

Рекомендуемая литература

Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе // Лечебное дело. 2010. № 2. С. 12–17.

Семькин С.Ю. Опыт применения препарата Тоби у пациентов с муковисцидозом и инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *B. ceratia*, в условиях стационара // Лечебное дело. 2009. № 3. С. 75–80.

Семькин С.Ю., Постников С.С. Проблемы и перспективы антибактериальной терапии хронической синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9. № 2. С. 94–98.

Avgeri S.G., Matthaïou D.K., Dimopoulos G. et al. Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. V. 33. № 5. P. 394–404.

Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 2007. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation, 2008.

Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M., Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003 // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. № 3. P. 522–526.

Hodson M.E., Simmonds N.J., Warwick W.J. et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years // J. Cyst. Fibros. 2008. V. 7. № 6. P. 537–542.

Out-patient Use of Inhaled Antibiotics in Cystic Fibrosis Patients with *P. aeruginosa* Infection

N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya, and V.S. Nikonova

Inhaled antibiotics use for *P. aeruginosa* infection control in cystic fibrosis patients in hospitals is well explored. Inhaled antibiotics gives an opportunity of effective bacterial control and patients quality of life improvement due to easy and simple use comparing to parenteral antibiotics. Thirty four patients with initial or chronic *P. aeruginosa* lung infection participated in the study. They were administrated one of three inhaled antibiotics: tobramycin (Tobi, bramitob) or colistin. Results showed good bacterial efficacy and lung function improvement.

Key words: cystic fibrosis, inhaled antibiotics, *P. aeruginosa*, Tobi, bramitob, colistin.