

Опыт применения препарата ТОБИ у пациентов с муковисцидозом и инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *V. ceratiae*, в условиях стационара

С.Ю. Семькин

Отделение медицинской генетики Российской детской клинической больницы

Обсуждаются этиология, клиническая картина и проблемы лечения муковисцидоза. Особое внимание уделено терапии легочной инфекции с помощью ингаляционных антибиотиков, в частности ингаляционного тобрамицина (препарат ТОБИ). Описаны результаты применения ТОБИ у пациентов с муковисцидозом и инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *V. ceratiae*, в условиях стационара (пролечено 20 детей в возрасте от 4 до 17 лет). Показано, что ТОБИ эффективен при лечении синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом независимо от ее формы. Также было продемонстрировано снижение степени обсемененности мокроты *V. ceratiae*.

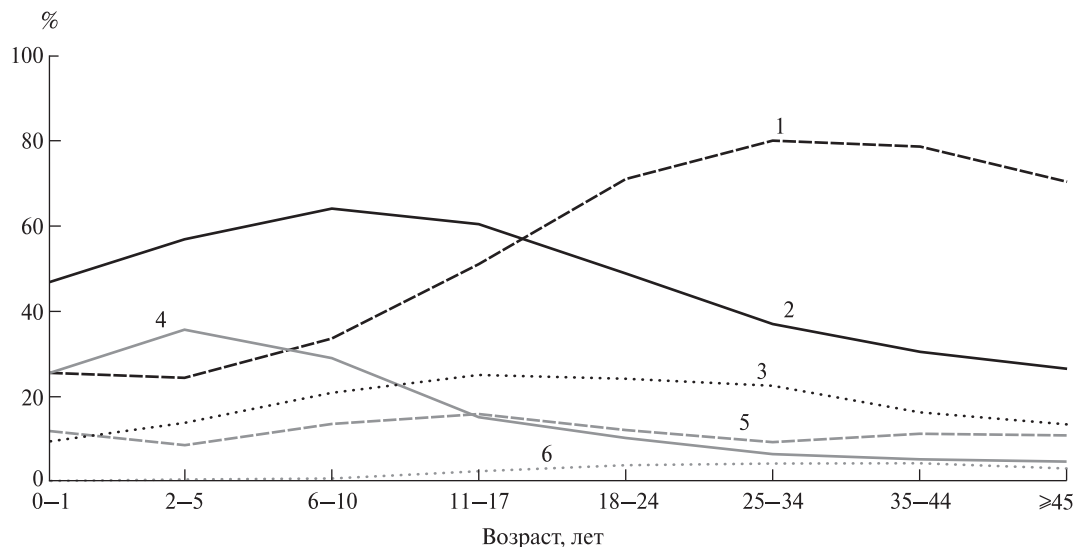
Ключевые слова: ингаляционные антибиотики, тобрамицин, ТОБИ, *P. aeruginosa*, *V. ceratiae*.

Муковисцидоз (МВ) — это моногенное заболевание, которое характеризуется поражением всех экзокринных желез организма, выраженной генетической гетерогенностью, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и отличается тяжелым течением и плохим прогнозом. Распространенность МВ по данным разных авторов значительно варьирует — от 1 : 4900 новорожденных до 1 : 12 000 новорожденных [1]. В основе МВ лежит мутация гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator — трансмембранный регулятор муковисцидоза), кодирующегося на длинном плече 7-й хромосомы, который отвечает за секреторные процессы. За счет его дефекта происходит сгущение секрета экзокринных желез, что приводит к поражению различных органов и систем, включая бронхолегочную систему, систему пищеварения, поджелудочную железу, печень и половую систему. Па-

циенты с МВ более часто подвержены легочной инфекции, чем здоровые дети того же возраста. Причиной данного факта является наличие большого количества густого и вязкого секрета в бронхах, процессы эвакуации которого значительно снижены, а он сам является идеальной питательной средой для размножения и роста различных микроорганизмов. Микробиологический профиль больных МВ сложен и изменяется с течением времени [2] (рисунок). В начале жизни больного наиболее часто представленным микроорганизмом является *S. aureus*. Со временем степень обсемененности им значительно снижается, и начинают превалировать другие возбудители: *P. aeruginosa* и *V. ceratiae* complex, при этом синегнойная инфекция выходит на первые позиции.

Проблема ведения больных с МВ, страдающих легочной инфекцией, стоит довольно остро. Доказано, что раннее инфицирование *P. aeruginosa* приводит к достоверному снижению выживаемости [3]. На-

Контактная информация: Семькин Сергей Юрьевич, dr.semikin@mail.ru



Микробиологический профиль больных МВ: 1 — *P. aeruginosa*, 2 — *S. aureus*, 3 — MRSA, 4 — *H. influenzae*, 5 — *S. maltophilia*, 6 — *B. cepacia complex*.

личие инфекционного процесса в легких влияет на функцию внешнего дыхания (ФВД), что удваивает вероятность неблагоприятного исхода при снижении ОФВ₁ на каждые 10% от должного [4]. Дыхательная недостаточность является причиной смерти в 90% случаев у пациентов с МВ [5].

Сочетание различных микроорганизмов в мокроте у одного больного, к сожалению, не редкость. В последнем отчете Cystic Fibrosis Foundation было показано, что в среднем не менее 54,4% пациентов с МВ страдают хронической синегнойной инфекцией, 2,9% пациентов — инфекцией, вызванной *B. cepacia complex* (*B. cepacia complex* — это бактериальный комплекс, состоящий из 9 сходных фенотипически и различных по генотипам бактерий, называемых гемоварами) [2] (см. рисунок).

Долгое время стандартной антимикробной химиотерапией являлось сочетание пероральных и парентеральных форм антибиотиков. Однако использование стандартных подходов антибиотикотерапии не всегда дает возможность быстро и эффективно длительно подавлять инфекцию и поддер-

живать стабильное состояние больных МВ. Проникновение антибиотиков в густой и вязкий секрет бронхов, где находится бактериальная флора, значительно затрудняется. Создание микроорганизмами мукоидной оболочки вокруг своих колоний делает данный секрет многослойным и дополнительно усложняет процесс проникновения антибиотика. Поэтому через кровь до инфицированных очагов доходит лишь незначительная часть антибиотиков. В связи с этим особый интерес представляет применение ингаляционных антибиотиков, появившихся за последнее десятилетие, которые позволяют доставлять препарат непосредственно в очаг инфекции. За последние 1–2 года в России стали доступны инновационные препараты этой группы.

Первые сообщения о вдыхании пенициллина и стрептомицина для лечения бронхолегочной инфекции появились в конце 40-х—начале 50-х годов прошлого века [6, 7], а первые сообщения об ингаляционном применении гентамицина как одного из представителей группы аминокликозидов относятся к началу 70-х годов

Таблица 1. Сочетание и дозировки антибактериальных препаратов при наличии инфекции *V. seracia complex*

Препарат	Количество пациентов
Цефтазидим 200–300 мг/кг + бисептол 15–20 мг/кг	5
Цефепим 200 мг/кг + бисептол 15–20 мг/кг	1
Меропенем 100 мг/кг + бисептол 15–20 мг/кг	1

Таблица 2. Микробный пейзаж микрофлоры пациентов до и после лечения

Микробный агент	Количество штаммов	
	до лечения	после лечения
<i>V. seracia complex</i>	7	4
<i>S. aureus</i>	6	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	—
<i>P. aeruginosa muc</i>	1	—
<i>Alcaligenes fecalis</i>	2	—
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	—
<i>Hemophylus parainfluenzae</i>	1	—

прошлого века [8]. В 1997 г. в США первым официально зарегистрированным ингаляционным препаратом из группы аминогликозидов для лечения хронической синегнойной легочной инфекции у пациентов с МВ стал ТОБИ (раствор тобрамицина 300 мг в 5 мл). Непосредственно в мокроте ТОБИ создает концентрацию тобрамицина, которая в 25 раз превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для *P. aeruginosa* [9, 10]. Доказано, что ТОБИ улучшает показатели ФВД (в среднем на 10% по ОФВ₁) уже через 20 нед лечения и стабилизирует показатели ОФВ₁ на протяжении всего периода лечения [11, 12]. В 2004 г. согласно Европейскому консенсусу “Ранняя терапия и профилактика поражения легких при муковисцидозе” ТОБИ официально был признан стандартом лечения ранней синегнойной инфекции [13].

В 2007 г. по данным Cystic Fibrosis Foundation 66,5% пациентов с МВ получали ингаляционный тобрамицин в форме ТОБИ для контроля инфекции [2]. Однако в России препарат стал доступен врачам и пациентам только в 2008 г.

В нашей клинике (Российской детской клинической больнице) проходят лечение дети со всех регионов РФ. С начала 2009 г. с помощью ТОБИ нами было пролечено 20 детей с МВ в возрасте от 4 до 17 лет (7 мальчиков/13 девочек), 13 из них было включено в анализ первичной эффективности препарата. Пациенты получали ТОБИ в дозировке 300 мг/5 мл 2 раза в сутки во время пребывания в стационаре. При наличии инфекции, вызванной *V. seracia complex*, пациенты дополнительно получали цефтазидим, бисептол, меропенем, цефепим, ципрофлоксацин *per os* (табл. 1).

До начала лечения только 5 пациентов имели изолированную инфекцию: 3 — *V. seracia* и 2 — *P. aeruginosa*. Остальные пациенты имели смешанный вариант микробной флоры. При исследовании чувствительности к антибиотикам только у четырех штаммов *P. aeruginosa* отмечалась чувствительность к тобрамицину, у остальных микроорганизмов чувствительности отмечено не было. В общем степень обсемененности мокроты *P. aeruginosa* в начале лечения была невысокой и составляла 10^1 – 10^3 , в то время как степень обсемененности *V. seracia* составляла 10^6 – 10^8 . Только у одного пациента отмечалась высокая степень обсемененности (10^6 – 10^8) синегнойной инфекцией. Показатели функции внешнего дыхания пациентов были следующими: ФЖЕЛ — 81,37%, ОФВ₁ — 78,37%.

В результате проведенного лечения микробный пейзаж у пациентов изменился. Как видно из приведенных в табл. 2 данных, проводимая терапия оказалась высокоэффективной. Хотя *V. seracia* высевалась из мокроты даже после проведенного лечения, в количественном выражении

Таблица 3. Микробиологическая эффективность проведенной терапии

Микробный агент	Степень обсемененности мокроты					
	до лечения			после лечения		
	10^1-10^3	10^4-10^5	10^6-10^8	10^1-10^3	10^4-10^5	10^6-10^8
<i>B. ceracia</i> complex	1	—	6	2	—	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	—	1	—	—	—
<i>P. aeruginosa</i> muc	1	—	—	—	—	—
<i>S. aureus</i>	2	2	2	1	—	—
<i>Alcaligenes fecalis</i>	1	1	—	—	—	—
<i>Ralstonia pickettii</i>	—	—	1	—	—	—
<i>Hemophylus parainfluenzae</i>	—	—	1	—	—	—

отмечалось снижение обсемененности (табл. 3). После проведенного лечения была полностью эрадикарована синегнойная инфекция у всех пациентов.

Анализ данных пациентов показал, что ТОБИ эффективен при лечении синегнойной инфекции у пациентов с МВ независимо от ее формы. Также было продемонстрировано снижение степени обсемененности мокроты *B. ceracia*. Однако использование ТОБИ для лечения инфекции, вызванной *B. ceracia*, требует дальнейшего изучения.

Препарат ТОБИ был разработан и активно используется для лечения хронической синегнойной инфекции у пациентов с МВ со специальным, цикловым режимом приема: 28 дней — ингаляции препарата, 28 дней — перерыв, что предполагает его амбулаторное применение. Его эффективность при таком цикловом применении была доказана рядом клинических исследований [11, 12]. Тобрамицин относится к группе аминогликозидов и является высокоактивным в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, к которым относятся *P. aeruginosa* и *B. ceracia*. Данные инфекции являются оппортунистическими, или условно-патогенными. Эти бактерии обладают возможностью быстро расти и размножаться в благоприятных условиях, которые имеются у пациен-

тов с МВ. Именно из-за того, что данные микроорганизмы довольно часто встречаются в окружающей среде, больные с МВ часто инфицируются ими, в том числе и в стационарах.

Необходимо обратить внимание на тот факт, что ингаляционная терапия с помощью препарата ТОБИ позволяет пациенту эффективно лечиться дома, а врачу получить контроль над инфекцией в амбулаторных условиях, что снижает количество госпитализаций и значительно улучшает качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Муковисцидоз / Под ред. Н.И. Капранова. М., 2008.
2. Cystic Fibrosis Foundation. Annual Report 2007. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2007.
3. Demko C.A., Nyard P.J., Davis P.B. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection // J. Clin. Epidemiol. 1995. V. 48. P. 1041–1049.
4. Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. 1992. V. 326. P. 1187–1191.
5. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry: Annual Data Report 2004. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2004.
6. Cohen S.H., Taplin G.V., Mahoney E.B. Inhalation of micropowdered penicillin and streptomycin in the prevention of postoperative

- pulmonary infection // Surgery. 1948. V. 24. № 2. P. 392–400.
7. Farber J.E., Ross J. The use of aerosol penicillin and streptomycin in bronchopulmonary infections // Calif. Med. 1950. V. 73. № 3. P. 214–217.
 8. Regula H., Wieser O., Naumann P. et al. Pharmacokinetic studies on gentamicin concentration in the sputum, serum and urine following aerosol inhalation // Int. J. Clin. Pharmacol. 1973. V. 7. № 1. P. 95–100.
 9. Ramsey B.W., Burns J., Smith A.L. Safety and efficacy of tobramycin-solution for inhalation in patients with cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol. Suppl. 1997. V. 14. P. 137–138.
 10. Mendelman P.M., Smith A.L., Levy J. et al. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum // Amer. Rev. Respir. Dis. 1985. V. 132. № 4. P. 761–765.
 11. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Inter-mittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. 1999. V. 340. P. 23–30.
 12. Moss R.B. Administration of aerosolized antibiotics on cystic fibrosis patients // Chest. 2001. V. 120. P. 107S–113S.
 13. Döring G., Hoiby N., Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // J. Cyst. Fibros. 2004. V. 3. № 2. P. 67–91.

Therapy with TOBI in Patients with Cystic Fibrosis and P. aeruginosa and B. cepacia Infection: Clinical Experience

S.Yu. Semikin

The etiology, clinical picture and treatment problems of cystic fibrosis are discussed. The therapy of a pulmonary infection by means of inhalation antibiotics, in particular inhaled tobramycin (TOBI) is of special attention. Results of TOBI therapy in patients with cystic fibrosis and P. aeruginosa and B. cepacia infection in the hospital conditions (20 children at the age from 4 till 17 years are treated) are described. It is shown that TOBI is effective as treatment pseudomonas infections in patients with cystic fibrosis. Decreasing of sputum semination by B. cepacia has also been demonstrated.

Key words: inhalation antibiotics, tobramycin, TOBI, P. aeruginosa, B. cepacia.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати"
в разделе "Журналы России".

