

А.В. Орлов, М.И. Никитина, М.Н. Игнатьева, С.В. Хват

Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург

Опыт применения тобрамицина для ингаляций у детей с муковисцидозом

Благодаря эффективности и безопасности, ингаляционные антибактериальные препараты все шире используются при лечении пациентов с муковисцидозом, имеющих первичный высев или хроническое течение синегнойной инфекции [1, 2]. На сегодняшний день наиболее применяемым ингаляционным антибиотиком у пациентов с муковисцидозом в мире (в том числе в России) является ингаляционный тобрамицин. Этот препарат относится к группе аминогликозидов и предназначен для контроля легочной синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом. Так, применение ингаляционного тобрамицина при первичном высева синегнойной палочки позволяет обеспечить эрадикацию бактерий с отсутствием в последующем высева патогена в среднем до 26 месяцев [3]. Оригинальным препаратом ингаляционного тобрамицина является препарат Тоби, впервые зарегистрированный в США в 1997 г., в РФ — в 2008 г.

Исследования показывают, что при ингаляционном введении данного препарата его концентрация в мокроте превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в 25 раз, а риск побочных эффектов существенно ниже по сравнению с другими способами введения [4, 5]. Данные российских ученых также подтверждают эффективность тобрамицина. Ингаляционное введение препарата позволяет добиться эрадикации синегнойной палочки у 74% пациентов [6], а курсовое применение в амбулаторных условиях позволяет получить прирост объема форсированного выдоха (ОФВ₁) на 9% [7].

Считается, что при появлении новых форм уже существующего препарата (дженериков) для его регистрации компания-производитель может ссылаться на данные уже существующих клинических исследований оригинального препарата, предоставив только результаты

исследования биоэквивалентности. При необходимости компания-производитель может провести дополнительные исследования клинической эффективности, безопасности и переносимости самостоятельно или по рекомендации регуляторных органов. Однако, подобных исследований практически не существует, т.к. их проведение может повлиять на конечную стоимость дженерика, приравняв его к оригинальному лекарству. В связи с этим, клиницисты часто оказываются в ситуации, когда отсутствуют данные, подтверждающие или опровергающие эффективность, безопасность и переносимость конкретного препарата-дженерика.

В 2010 г. в России был зарегистрирован новый лекарственный препарат, относящийся к классу ингаляционных антибиотиков для лечения синегнойной легочной инфекции у пациентов с муковисцидозом, дженерик Тобрамицин-Гобби. Поскольку клинических исследований долгосрочного применения данного лекарственного вещества не проводилось, то первое различие, на которое можно было обратить внимание, — это формулировка показаний к его применению, которая звучит следующим образом (ЛСР-006248/10-010710): «Инфекции дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa* у больных с муковисцидозом». В отличие от показаний оригинального препарата (ЛСР-003819/08-190508): «**Длительное лечение хронической легочной инфекции, вызванной *P. aeruginosa* (синегнойной палочкой) у пациентов с муковисцидозом в возрасте от 6 лет и старше.**

Учитывая вышеизложенное, возможность апробации данного препарата в реальной клинической практике явилась для нас одинаково интересной и спорной, поскольку контроль над легочной инфекцией у пациентов с муковисцидозом является жизненно важным [8–10].

A.V. Orlov, M.I. Nikitin, M.N. Ignatiev, S.V. Khvat

City Children's Hospital of St. Olga, St. Petersburg

Experience of the use of tobramycin for inhalation in children with cystic fibrosis

Таблица. Динамика показателей ФВД и посевов мокроты у пациентов с муковисцидозом при применении тобрамицина для ингаляций Гобби

Пациент	Показатели	Исходные	После 1-го курса	После 2-го курса	Общая оценка врача	Общая оценка родителей
А., 17 лет	ОФВ ₁ ЖЕЛ Посев мокроты	2,36 л (66,5%) 3,11 л <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	2,24 л 3,12 л <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	2,34 л 2,85 л	Без эффекта	Без эффекта
Д., 10 лет	ОФВ ₁ ЖЕЛ Посев мокроты	0,38 л (27,7%) 0,42 л (26,6%) <i>P. aeruginosa</i> 10 ³	0,32 л 0,38 л <i>C. albicans</i> 10 ³		Без эффекта	Без эффекта
П., 6 лет	ОФВ ₁ ЖЕЛ Посев мокроты	1,0 л (87,7%) 1,14 л (95%) <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	0,98 л 1,12 л <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵		Без эффекта	Без эффекта

Применение Тобрамицина-Гобби производилось у 3 пациентов с муковисцидозом в возрасте старше 6 лет. Среди них один пациент с первичным высеvom *Pseudomonas aeruginosa* (10 лет) и двое пациентов с хронической синегнойной инфекцией. Последние ранее получали ингаляционный тобрамицин (ТОБИ), было отмечено нарастание показателей ОФВ₁ и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в динамике на 10–25%.

В соответствии с инструкцией по применению, препарат назначался 2 раза в день по 300 мг/5 мл через небулайзер. Перед ингаляцией пациенты применяли сальбутамол для усиления бронходилатации и увеличения площади бронхиального дерева, на которой должно осесть лекарственное средство. Пациентам проведен 1 курс терапии в течение 28 дней (2 пациента), 2 курса лечения по 28 дней с перерывом между ними в 28 дней у 1 пациента. Оценивались стандартные показатели функции внешнего дыхания, микробиологическое исследование мокроты, интенсивность кашля, качество и количество мокроты (полуколичественно), данные аускультации легких. Эффективность терапии предлагалось оценить врачам и родителям пациентов.

Динамика показателей ФВД и результаты посевов мокроты представлены в табл.

Как видно из представленной таблицы, микробиологическая эффективность была отмечена только у одного больного (Д., 10 лет), у остальных же пациентов состоя-

ние оставалось без динамики. Результаты показателей функции легких тоже не отражали значимых положительных изменений по ОФВ₁ и/или ЖЕЛ. Нами не получено значимых изменений характера и интенсивности кашля, количества и качества мокроты. К сожалению, применяемый препарат-дженерик не предупреждал обострений процесса, все пациенты были экстренно госпитализированы, проводилась внутривенная антибактериальная терапия, после которой были получены приросты ОФВ₁, ЖЕЛ. У одного пациента обострение протекало по пневмотическому типу.

Побочных явлений во время проведения ингаляций пациенты и врачи не отмечали.

Наш опыт показал, что тобрамицин для ингаляций Тобрамицин-Гобби при проведении курсового лечения (у 3 пациентов, 4 курса лечения) не оказал существенного влияния на показатели ФВД, результаты посевов мокроты и динамику кашля. Также врачи и пациенты оценили результат применения данного препарата как «без эффекта».

Безусловно, опыт трех пациентов не является достаточным для формулирования окончательного вывода. Однако, принимая во внимание, что муковисцидоз является орфанным заболеванием, а на территории РФ зарегистрировано от 1500 до 1700 больных, нам представляется важным поделиться первым в России клиническим опытом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doringet G. et al. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004; 3:67–91.
2. ECFS consensus on inhaled antibiotics July 22, 2008.
3. Ratjen F. et al. Inhaled tobramycin nebulizer solution for treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection: the ELITE study 31st European Cystic Fibrosis Conference, Prague, 11–14 June 2008.
4. Ramsey B. et al. Safety and efficacy of tobramycin-solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 1997; 14: 137–138.
5. Ramsey B. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
6. Семькин С.Ю. и др. Проблемы и перспективы антибактериальной терапии хронической синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; (2): 94–98.
7. Капранов Н.И. и др. Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией. *Лечебное дело*. 2010; 3: 35–40.
8. Cystic Fibrosis Foundation. *Annual Report*. 2004.
9. Kerem E. Reisman J. Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992. 30;326 (18): 1187–91.
10. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2002; 34: 91–100.