

С.Ю. Семькин¹, С.С. Постников², С.В. Поликарпова³, Л.Г. Дубовик¹, М.А. Сагателян¹

¹ Российская детская клиническая больница, Москва

² Российский государственный медицинский университет, Москва

³ Городская клиническая больница № 15, Москва

Проблемы и перспективы антибактериальной терапии хронической синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом

Контактная информация:

Семькин Сергей Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики РГМУ, Российская детская клиническая больница

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-91-33

Статья поступила: 17.03.2010 г., принята к печати: 05.04.2010 г.

94

Анализируются данные по эффективности и безопасности применения нового режима комбинированной антибактериальной терапии с использованием раствора тобрамицина для ингаляций 300 мг/5 мл (Тоби). Препарат применяли в течение 15 дней у пациентов ($n = 23$), страдающих муковисцидозом, в момент обострения бронхолегочного процесса. В результате было отмечено, что добавление к антибиотикам раствора тобрамицина для ингаляций повышало клиническую и бактериологическую эффективность лечения бронхолегочного процесса.

Ключевые слова: дети, хроническая синегнойная инфекция, тобрамицин для ингаляций.

Орфанные («сиротские» или редкие) болезни включают более 5000 форм патологии. Среди генетических орфанных болезней наиболее частым считается муковисцидоз. Это аутосомно-рецессивное заболевание, с частотой возникновения от 1:2500 до 1:9000 новорожденных. Муковисцидоз характеризуется поражением всех экзокринных желез организма; в основе болезни лежит мутация гена CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) — трансмембранного регулятора муковисцидоза, контролирующего секреторные процессы [1, 2]. У ребенка с мутацией этого гена

отмечается сгущение секрета экзокринных желез, что приводит к поражению различных органов и систем — респираторного, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени, половых органов.

Согласно литературным данным и результатам собственных наблюдений, больные муковисцидозом чаще здоровых детей подвержены легочной инфекции. Причина этого — наличие в бронхах детей с муковисцидозом густого и вязкого секрета, который служит идеальной питательной средой для роста и размножения различных микроорганизмов. Микробиологический состав

S.Yu. Semykin¹, S.S. Postnikov², S.V. Polikarpova³, L.G. Dubovik¹, M.A. Sagatelyan¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

² Russian State Medical University, Moscow

³ City Clinical Hospital № 15, Moscow

Problems and perspectives of antibacterial therapy of chronic Pseudomonas infection in patients with cystic fibrosis

Authors analyze the data on effectiveness and safety of new regimen of combined antibacterial therapy with solution of tobramycin for inhalations 300 mg/5 ml (Tobi). This drug was administered to 23 patients with cystic fibrosis during 15 days at the time of an exacerbation. It was shown that addition of inhaled solution of tobramycin to the antibiotics increased clinical and bacteriological effectiveness of treatment of bronchopulmonary process.

Key words: children, chronic Pseudomonas infection, tobramycin for inhalations.

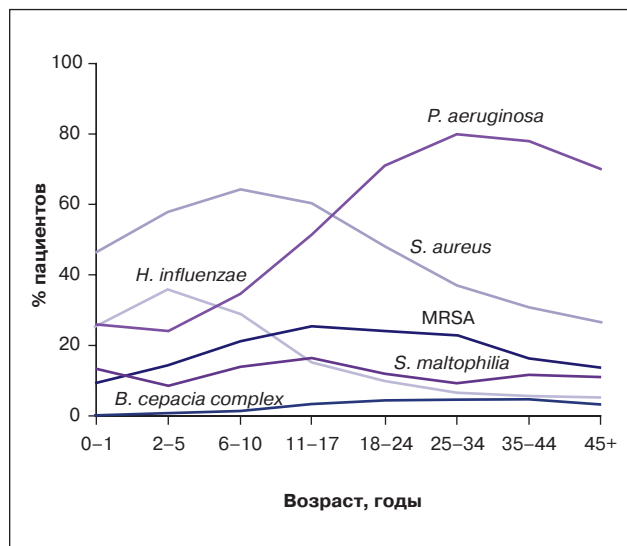
мокроты больных муковисцидозом сложен и меняется с возрастом [3]; в первые годы жизни наиболее часто встречается *Staphylococcus aureus*. Со временем степень обсемененности мокроты этим микроорганизмом уменьшается и начинает превалировать *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1). Показано, что раннее инфицирование *P. aeruginosa* приводит к статистически достоверному снижению выживаемости пациентов (рис. 2) [4], а дыхательная недостаточность является причиной смерти 90% больных муковисцидозом [5, 6].

Долгое время для лечения синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом применяли комбинации пероральных и внутривенных антибиотиков с антисинегнойной активностью: цефалоспоринов III–IV поколения (цефтазидим, цефоперазон, цефепим), фторхинолонов (ципрофлоксацин), карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем) и аминогликозидов (гентамицин, амикацин, тобрамицин). Однако антибактериальная терапия не всегда создает условия для эффективного подавления инфекции и, тем самым, поддержания стабильного состояния больного. Связано это, по-видимому, с тем, что пероральный или внутривенный способ введения лекарственного средства не дает возможности создать в мокроте — очаге инфекции у пациента с муковисцидозом — нужные для подавления *P. aeruginosa* концентрации антибактериального средства.

В связи с этим особый интерес представляет появление в арсенале врача тобрамицина, раствора для ингаляций 300 мг/5 мл (Тоби, Новартис Фарма, Швейцария). Ингаляционная форма препарата позволяет создавать в мокроте больного концентрацию тобрамицина в 25 раз превышающую минимальный уровень, подавляющий активность *P. aeruginosa* [6, 7]. Появившись впервые в 1997 г. в США, тобрамицин уже в 2004 г. был признан Европейским консенсусом в качестве стандарта лечения ранней синегнойной инфекции для профилактики поражения легких при муковисцидозе. Препарат был рекомендован как средство с уровнем доказательности А с учетом следующих оснований: концентрация тобрамицина в мокроте превышает порог резистентности, что дает возможность эрадикации синегнойной инфекции и предотвращения обострений; удобный режим циклового применения — ингаляции в течение 28 дней с последующим перерывом на 28 дней обеспечивает возможность длительного применения в амбулаторных условиях, снижая число госпитализаций и частоту нозокомиального инфицирования, значительно улучшая качество жизни больных и сокращая расходы на лечение [8, 9]. В 2008 г. тобрамицин (раствор для ингаляций 300 мг/5 мл) был зарегистрирован в России.

Ниже представлен опыт применения тобрамицина (Тоби), позволивший оценить бактериологическую и клиническую эффективность и безопасность новой лекарственной формы препарата — раствора для ингаляций 300 мг/5 мл. Тобрамицин был включен в состав комбинированной антибактериальной терапии 23 детей с муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией в стадии обострения. Больные были в возрасте от 4 до 17 лет (7 мальчиков и 16 девочек). Продолжительность лечения в стационаре составила 15 дней. Тяжесть заболевания оценивали по уровню форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ): тяжелым течением заболевания считали такое, при ФЖЕЛ < 70% (7 детей), среднетяжелое — при ФЖЕЛ > 70% (16 детей). В динамике отслеживали клинические (одышка, характер кашля, состояние мокроты, количество хрипов) и функциональные (ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха — ОФВ₁ определяли на аппа-

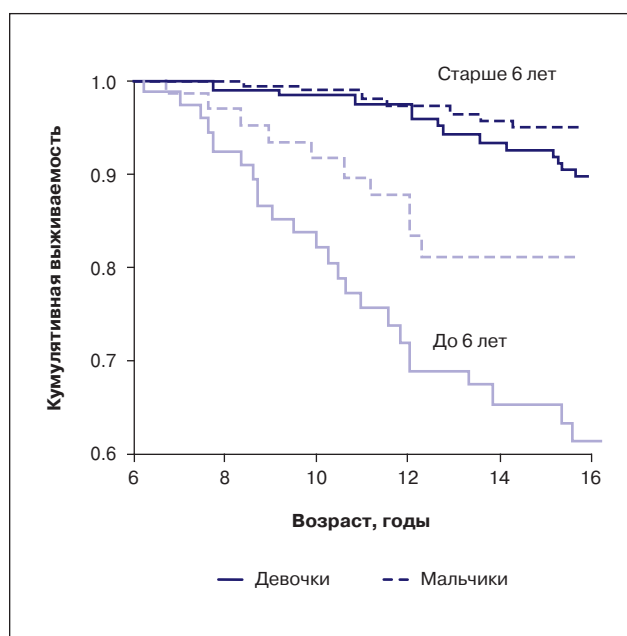
Рис. 1. Микробиологический состав мокроты пациентов, страдающих муковисцидозом [3]



Примечание.

По данным регистра больных муковисцидозом (2007) *P. aeruginosa* обнаружена в 54% случаях, *S. aureus* — в 51%, *Haemophilus influenzae* — в 17%, *Stenotrophomonas maltophilia* — в 13%, *Burkholderia cepacia* — в 3%, MRSA (Methicillin-Resistant *S. aureus*) — у 21% больных [3].

Рис. 2. 10-летняя выживаемость больных муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa* в разном возрасте [по 4]



Примечание.

Представлены данные ретроспективного исследования, выполненного в Центре муковисцидоза (Кливленд, США). В исследовании учтены исходы 443 детей мужского и 405 — женского пола. Все пациенты с синегнойной инфекцией были включены в 10-летний анализ выживаемости. При раннем инфицировании (в возрасте до 6 лет) 10-летняя выживаемость была равна 74%, при позднем (в возрасте 6 лет и старше) — 94%, т.е. раннее инфицирование мукоидным штаммом *P. aeruginosa* снижает 10-летнюю выживаемость больных муковисцидозом.

рате Spiro analyzer ST-95) показатели внешнего дыхания. Проводили краткосрочный бактериологический мониторинг — микробиологическое исследование мокроты (посев на стандартные среды) до назначения антибиотиков и после окончания лечения (на 14–15-й день).

В соответствии с результатами микробиологического исследования, выполненного при поступлении в стационар, и с учетом чувствительности выделенной микрофлоры, всем пациентам назначали комбинированную антибактериальную терапию, включавшую препараты системного действия и раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/5 мл. При этом 20 больных получали комбинацию: цефтазидим + ципрофлоксацин + раствор тобрамицина для ингаляций; 3 пациентам, кроме того, к терапии был добавлен метронидазол. Цефтазидим (200–250 мг/кг в сутки) и метронидазол (40 мг/кг в сутки) вводили внутримышечно в ходе 2 инфузий по 30 мин каждая, а ципрофлоксацин — в дозе 40 мг/кг в сутки — *per os* 2 раза в день. Ингаляции раствора тобрамицина 300 мг/5 мл проводили 2 раза в день после ингаляции муколитиков (дорназа альфа — 2,5 мг 1 раз утром и ацетилцистеин — 300 мг 1 раз вечером) и постурального дренажа в течение 15 дней.

Эффективность проведенной терапии оценивали по двум критериям:

- микробиологическая эффективность, которую отслеживали по результатам микробиологического исследования мокроты на момент окончания лечения в стационаре (на 15-е сутки);

- безопасность проводимой антибактериальной терапии — путем активного мониторинга проводимой терапии.

На аппарате Echo screen до и после лечения изучали возможную ототоксичность тобрамицина — звуковую и вызванную отоакустическую эмиссию.

По итогам проведенного комбинированного антибактериального лечения все 23 пациента были выписаны из стационара в состоянии ремиссии. Клинически определялись полное прекращение кашля и выделения мокроты у больных со среднетяжелым течением заболевания и значительное урежение кашля со скудным количеством посветлевшей мокроты — при тяжелом его течении.

У 7 пациентов с тяжелым течением муковисцидоза до начала и после прекращения лечения оценивали показатели функции внешнего дыхания — ФЖЕЛ и ОФВ₁. Прирост ФЖЕЛ в результате лечения составил 29% (с 59,4 до 76,9% от возрастной нормы), ОФВ₁ — 37% (с 50,4 до 69,1%, соответственно) по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствовало о значительном улучшении дыхательной функции легких у этих пациентов.

Бактериологическую эффективность проведенной комбинированной терапии оценивали на основании результатов микробиологического исследования мокроты пациентов до и после лечения (табл. 1, 2). До лечения пациентов преобладающей флорой были *P. aeruginosa* (29 штаммов — 49%) и *S. aureus* (12 штаммов — 30%).

Таблица 1. Спектр микрофлоры бронхиального секрета у пациентов с муковисцидозом до лечения

Микрофлора	Число штаммов	Степень обсемененности			Чувствительность к тобрамицину		
		высокая (10 ⁶ –10 ⁸)	средняя (10 ⁴ –10 ⁵)	низкая (10 ² –10 ³)	высокая	средняя	резистентность
<i>P. aeruginosa sm</i>	11	3	3	5	8	2	1
<i>P. aeruginosa muc</i>	8	1	2	5	8	0	0
<i>S. aureus</i>	12	3	3	6	–	–	–
MRSA	3	1	1	1	–	–	–
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	0	1	1	0	0	2
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	1	0	0	0	0	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	1	0	0	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	1	0	1	0	1	0	0
Всего	39	10	11	18	17	2	5

Примечание.

Число чувствительных к тобрамицину штаммов рассчитано без учета *S. aureus* и MRSA.

Таблица 2. Спектр микрофлоры бронхиального секрета у пациентов с муковисцидозом после лечения

Микрофлора	Число штаммов	Степень обсемененности			Чувствительность к тобрамицину		
		высокая (10 ⁶ –10 ⁸)	средняя (10 ⁴ –10 ⁵)	низкая (10 ² –10 ³)	высокая	средняя	резистентность
<i>P. aeruginosa sm</i>	5	1	3	1	3	1	1
<i>P. aeruginosa muc</i>	1	0	1	0	1	0	0
<i>S. aureus</i>	2	0	0	2	–	–	–
<i>B. cepacia</i>	2	1	1	0	0	0	2
<i>S. maltophilia</i>	2	1	1	0	0	0	2
Всего	12	3	6	3	4	1	5

ТОБИ®

тобрамицин
раствор для ингаляций

Жизненно важный препарат

для пациентов
с муковисцидозом*



* Резолюция IV Европейского педиатрического конгресса по антибактериальной терапии синегнойной инфекции пациентов с муковисцидозом Пульмонология 2009; (4) 111

 NOVARTIS

При этом монокультура *P. aeruginosa* была обнаружена у 9 (39%) пациентов, сочетание *P. aeruginosa* с другим микроорганизмом — у 12 (52%). У 2 (9%) пациентов высевали культуры 3-х разных микроорганизмов, включая *P. aeruginosa*. Обращает на себя внимание высокая исходная чувствительность штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину (особенно ее мукоидных форм).

После завершения лечения микробный спектр в посевах изменился: подверглось элиминации 74% штаммов *P. aeruginosa* (из 19 осталось 6 штаммов), 87% штаммов *S. aureus*, в том числе MRSA (из 15 штаммов осталось 2). Необходимо отметить, что 4 из 6 сохранившихся штаммов *P. aeruginosa* обладали чувствительностью к тобрамицину. Следовательно, можно предположить, что при продолжении антибактериальной терапии, включающей тобрамицин, элиминация микробов была бы достигнута. Обращало на себя внимание и отсутствие увеличения числа резистентных штаммов *P. aeruginosa*. Однако даже при их появлении тобрамицин создавал такую высокую концентрацию действующего вещества в мокроте (1237 мкг/гр), что имелась возможность преодолеть порог резистентности этих штаммов и добиться контроля инфекции [10]. При анализе распределения оставшихся после лечения штаммов выявлено, что у 17 (74%) обследованных микроорганизмов в мокроте не обнаружено; монокультура высевалась у 4 (17%) пациентов, сочетание 2 культур замечено у 1 (0,04%) и 3 культур — у 2 (9%) больных.

На следующем этапе оценивалась удельная величина участия тобрамицина для ингаляции в дозе 300 мг/5 мл в обеспечении эффекта антибактериальной терапии у этих больных. Ее можно определить, сравнив эти данные с нашими прежними результатами по антибактериальной терапии синегнойной инфекции, включавшей использование системных антибиотиков, но без раствора тобрамицина для ингаляций [11–14]. Наши исследования (2002–2003 гг.) выявили, что комбинация внутривенных и пероральных антибактериальных средств позволяет достичь «безмикробного» посева мокроты только у 40% пациентов в конце лечения (в сроки от 15-го до 21-го дня). Таким образом, добавочный эффект раствора тобрамицина для ингаляций 300 мг/5 мл составлял более 30%, поскольку именно при добавлении к терапии

данного препарата «чистый высеv» был достигнут у 74% пациентов.

Кроме микрофлоры, указанной в табл. 2, у детей высевались грибы типа *Candida* (в 11 случаях) и *Aerococcus viridans* (у 8 детей), которые не относятся к этиологически значимой флоре при муковисцидозе. Это также является косвенным показателем успешности антибактериальной терапии. В микробиологических анализах мокроты пациентов после лечения были обнаружены штаммы другой Грам (–) микрофлоры — *S. maltophilia* и *B. ceracia complex*, что, вероятно, связано с заселением легких другими микроорганизмами.

Безопасность препарата тобрамицин оценивалась с точки зрения возможной ототоксичности. Как показал выборочный анализ результатов аудиометрии у 11 больных, применение ингаляционного тобрамицина не вызвало изменений слуха. Среди незначительных побочных реакций можно назвать першение в горле (у 2 больных) и легкую бронхоспастическую реакцию (у 1 больного), которая послужила причиной отмены препарата.

Таким образом, в лечении 23 пациентов с муковисцидозом при обострении бронхолегочного процесса использован новый режим комбинированной антибактериальной терапии, включающий новый компонент — раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/5 мл. Этот режим лечения позволил выписать всех пациентов на 15 день лечения в состоянии ремиссии. Использование такого режима позволило значительно улучшить функцию легких у больных с тяжелым течением заболевания с увеличением показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁. При оценке бактериологической эффективности указанного режима терапии обнаружена элиминация большинства штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus*, в том числе, и MRSA. При этом у 3/4 пациентов в мокроте не обнаружено микроорганизмов при завершении курса лечения, что более чем на 30% превышает результаты комбинированной антибактериальной терапии, полученные нами ранее при применении только системных антибиотиков. Это доказывает высокую эффективность тобрамицина (Тоби) и целесообразность его включения для комбинированной терапии хронической легочной синегнойной инфекции в стационаре. Применение тобрамицина является безопасным и не сопровождается серьезными побочными эффектами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doring G., Conway S., Heijerman H. et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus // *Eur. Respir. J.* 2000. 16. P. 749–767.
2. Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Массовый скрининг на муковисцидоз в России // *Фарматека*. 2008. 1. С. 38–43.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Annual report — 2007. Доступно на: <http://www.cff.org/aboutCFFoundation/AnnualReport/>
4. Demko C., Nyard P., Davis P. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection // *J. Clin. Epidemiol.* 1995. 48. P. 1041–1049.
5. Cystic Fibrosis Foundation. Annual report. 2004. Доступно на: <http://www.cff.org/aboutCFFoundation/AnnualReport/>
6. Ramsey B. et al. Safety and efficacy of tobramycin-solution for inhalation in patients with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 1997. 14. P. 137–138.
7. Ramsey B. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 1999. 340. P. 23–30.
8. Moss R. Administration of aerosolized antibiotic on cystic fibrosis patients // *Chest*. 2001. 120. P. 1075–1135.
9. Doring G., Hoiby N. Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European Consensus // *J. Cystic Fibrosis*. 2004. 3 (2). P. 67–69.
10. Geller D. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis // *Chest*. 2002. 122. P. 219–226.
11. Семькин С.Ю. Эффективность и безопасность ципрофлоксацина при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 24 с.
12. Постников С.Ю. Сравнительная эффективность и безопасность монофторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) в проблеме лечения и профилактики жизнеугрожающих инфекций у детей, больных муковисцидозом и апластической анемией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 24 с.
13. Семькин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В. и др. Эффективность и безопасность цефепима при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом // *Антибиотики и химиотерапия*. 2005. 50. 4. С. 17–22.
14. Семькин С.Ю., Постников С.С., Передерко Л.В. и др. Клинико-бактериологическая эффективность и переносимость меропенема при лечении бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом // *Детская больница*. 2007. 3 (30). С. 29–31.