

С.А.Красовский

## Успешное применение порошковой формы тобрамицина у взрослого больного муковисцидозом

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.A.Krasovsky

## Successful treatment of adult cystic fibrosis patient with inhaled powder of tobramycin

**Key words:** cystic fibrosis, adults, *Pseudomonas aeruginosa* infection, Tobi Podhaler, inhaled powder of tobramycin.**Ключевые слова:** муковисцидоз, взрослые, синегнойная инфекция, Тоби Подхалер, порошковая форма тобрамицина.

Успехи в лечении муковисцидоза (МВ) — тяжелого многогенного заболевания — привели к улучшению выживаемости. Так, во многих странах мира медиана выживаемости приближается или переходит 40-летний рубеж, а число взрослых, больных МВ, превышает таковое у детей [1, 2]. Успех связан с внедрением многокомпонентной терапии МВ, включающей поддержание нутритивного статуса и борьбу с различными осложнениями в разных возрастных периодах. Основной прорыв в улучшении прогноза связан с профилактикой и лечением органов дыхания, т. к. именно тяжесть поражения бронхолегочной системы является причиной инвалидизации и смертности у > 90 % больных [3]. Хронический гнойно-обструктивный бронхит встречается и определяет клиническую картину почти у всех пациентов с МВ.

Этиологически микробный пейзаж бронхолегочной системы при МВ достаточно разнообразен, но хорошо известны наиболее часто встречающиеся патогенные микроорганизмы: грамположительный *Staphylococcus aureus*, который зачастую является первым патогеном, колонизирующим дыхательные пути в детском возрасте, и грамотрицательные *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Закономерность инфицирования дыхательных путей с взрослением больного выражается в смене *S. aureus* на *P. aeruginosa* и / или другую грамотрицательную флору [1, 4]. Течение заболевания с присоединением грамотрицательной флоры начинает приобретать более тяжелый характер. *B. cepacia* ассоциирована с наиболее неблагоприятным прогнозом, в ряде случаев — стремительным ухудшением состояния и развитием т. н. сепация-синдрома: двусторонней пневмонии с бактериемией, резистентной к действию большинства антибактериальных препаратов [5]. Несмотря на то, что для больных МВ *B. cepacia* является, наверное, самым агрессивным патогеном среди известных, доля инфицированных ею пациентов в большинстве западных стран, США,

Канаде и Австралии не превышает 5 %. Более неблагоприятная ситуация с *B. cepacia* в странах Восточной Европы и России, где ее частота оценивается в пределах 8,7–8,5 % (данные по Москве и Московской области: 2010 и 2012 г. соответственно) [4, 6]. Суммарная доля больных, инфицированных непсевдомонадной грамотрицательной флорой, по данным Регистра США, составляет 22,8 %, что в > 2 раза ниже, чем доля пациентов, инфицированных *P. aeruginosa* — 50,6 %. Примерно аналогично соотношение данных по Москве и Московской области: 12,8 % vs 27,3 %. Таким образом, очевидно значительное доминирование среди грамотрицательной флоры *P. aeruginosa*. Более быстрая деградация легочной функции и, соответственно, утяжеление течения болезни с присоединением хронической синегнойной инфекции определяют продолжающийся во всем мире активный поиск терапевтических средств и эпидемиологических мероприятий, направленных на достижение контроля данной инфекции.

Одним из таких решений в свое время явилось ингаляционное использование антибактериальных средств. К основным преимуществам ингаляционного применения относится достижение очень высокой концентрации действующего вещества в бронхиальном дереве и минимальная системная токсичность. Ранее для ингаляции использовались преимущественно парентеральные формы антибактериальных препаратов, в состав которых входили различные консерванты и стабилизаторы, имеющие неадаптированную для респираторного тракта осмолярность, поэтому частыми осложнениями того лечения являлись развитие бронхоспазма и афонии, а с точки зрения концентрации препарата внутривенные формы были далеки от необходимых для ингаляционного применения.

В последние 10–20 лет широко используются специально созданные для ингаляционного применения тобрамицина и колистиметат натрия. Эти лекарственные средства применялись через небулайзер,

тобрамицины требовалось хранить в холодильнике, время ингаляции занимало 15–20 мин, что снижало приверженность лечению и не всегда было комфортным для пациента. Использование одного и того же небулайзера было опасно в связи с его реинфицированием, требовались постоянные мероприятия, направленные на дезинфекцию оборудования и отнимающие время у больного.

Поиск более удобной в применении формы тобрамицина обусловлен борьбой за качество жизни и упрощение лечебных процедур. Было найдено решение: лекарственная форма препарата Тоби Подхалер (ТП) – инновационный препарат, обладающий не только всеми достоинствами классического препарата Тоби в растворе, но и новыми принципиальными преимуществами перед другими ингаляционными противосинегнойными средствами [7]. ТП представляет собой капсулы с порошком для ингаляций; 28 мг тобрамицина в виде активного вещества (ПульмоСферы) упаковано в капсулы и распыляется из портативного порошкового ингалятора Т-326. Рекомендованная доза для больных МВ составляет по 4 капсулы 2 раза в день, т. е. общая дневная доза составляет 224 мг тобрамицина. Продемонстрировано, что при использовании раствора тобрамицина 9,2 % вещества распределялось в легких, а при использовании порошкообразной формы – 34,2 % (80 мг порошковой формы), что в пересчете на миллиграммы составляет 27,3 и 27,4 мг вещества соответственно. Таким образом, можно говорить о полной эквивалентности доз обеих форм [8]. Препарат назначается с 6-летнего возраста, среднее время ингаляции составляет 4,9 мин, хранится при комнатной температуре и не требует чистки и дезинфекции.

Клиническая эффективность ТП представлена в виде примера применения у одного из пациентов.

Больной Ф. 1995 года рождения наблюдается в НИИ пульмонологии с диагнозом МВ (F508del / CFTRdele 2,3), смешанная легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит, нестойкая ремиссия. Диффузные цилиндрические и варикозные бронхоэктазы. Диффузный пневмосклероз. Дыхательная недостаточность II степени. Хроническое инфицирование дыхательных путей *S. aureus* и интермиттирующий высев *P. aeruginosa*. Цирроз печени (класс А по классификации Чайлд–Пью) с портальной гипертензией. Варикозно-расширенные вены пищевода III–IV степени. Спленомегалия с синдромом гиперспленизма. Хронический фиброзно-кавернозный панкреатит с хронической панкреатической недостаточностью. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Дюоденогастральный рефлюкс.

Из анамнеза: заболевание проявилось в период новорожденности симптомами кишечной непроходимости, купированной в родильном доме консервативно. С рождения – частый жирный стул, отставание в физическом развитии, с 5 лет – постоянный кашель. Диагноз МВ был установлен в возрасте 5 лет на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы: хлориды пота – 69 ммоль / л по методике Гибсона–Кука (норма ≤ 40 ммоль / л). В последующем – генетическим исследованием подтвержден диагноз, выявленный генотип: F508del / CFTRdele 2,3. В 9 лет – 1-й высев *P. aeruginosa* с последующей эрадикацией инфекции (схема колистин + цiproфлоксацин), санация дыхательных путей от *P. aeruginosa* в течение 1,5 года. В 11-летнем возрасте – повторный высев *P. aeruginosa* с достижением эрадикации колистином и цiproфлоксацином; 3-й высев – в 14 лет, без до-

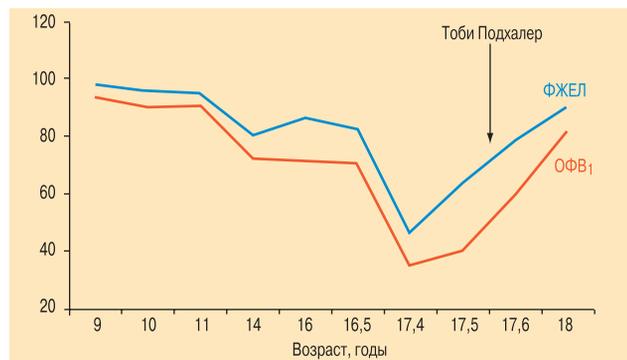


Рисунок. Динамика показателей спирометрии пациента Ф.: с 17,6 года иницирована терапия порошковой формой тобрамицина

стижения эрадикации (схема колистин + цiproфлоксацин). С 15 до 17 лет получал постоянную терапию тобрамицином в растворе в дозе 600 мг в сутки 28-дневными курсами с перерывами в 28 дней. На фоне терапии Брамитобом высев *P. aeruginosa* непостоянный, картина гнойно-обструктивного бронхита с тенденцией к прогрессированию, что было отражено на показателях спирометрии (см. рисунок). В возрасте 17 лет, несмотря на ингаляционную антибактериальную (тобрамицин в ингаляциях – Брамитоб 300 мг / 4 мл), отхаркивающую, бронхолитическую, противовоспалительную и кинезитерапию – состояние с выраженным ухудшением: значительно усугубилась картина гнойно-обструктивного бронхита, появилась одышка в покое, частыми стали температурные реакции. В связи с тем, что применение цiproфлоксацина внутрь не дало значимого клинического и функционального эффекта (важнейший показатель бронхиальной проходимости – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) увеличился с 35 лишь до 40 %<sub>долж.</sub>), было принято решение о проведении курса внутривенной антибактериальной терапии комбинацией препаратов фортум + амикацин. После 18-дневного курса отмечен регресс основных клинических проявлений: уменьшение интенсивности кашля и объема отделяемой гнойной мокроты, исчезновение одышки, стабилизация температуры тела. Функционально отмечен рост ОФВ<sub>1</sub> до 58 %<sub>долж.</sub>, однако данный показатель был существенно ниже, чем при относительно стабильном состоянии в последние 1–2 года, где он составлял 70–72 %<sub>долж.</sub>. Было принято решение о смене ингаляционного антибактериального препарата. С 17,5 года больной стал принимать ТП в стандартной дозе. Через 3 цикла (28 дней ингаляций и 28 дней перерыва), по словам больного, его самочувствие значительно улучшилось: кашель редкий, объем гнойной мокроты незначительный, одышка не беспокоит, подъемов температуры тела не отмечено, необходимости в приеме антибактериального препарата внутрь, тем более в парентеральном их приеме, не видит. Отмечен беспрецедентный рост ОФВ<sub>1</sub> – 58–81 %<sub>долж.</sub>. В микробиологическом анализе мокроты рост *P. aeruginosa* не отмечен. Сам больной убежден, что эффект ТП не сравним ни с каким ранее из применяемых им ингаляционных антибактериальных средств. Таким образом, применение ТП у данного пациента позволило улучшить состояние как с клинической, так и с функциональной точек зрения. Учитывая наличие у больного цирроза печени с портальной гипертензией и необходимости в ближайшее время решать вопрос о ее трансплантации, где лимитирующим моментом является активность бронхолегочного поражения, то нормализация и стабилизация функции легких является крайне важным критерием в до- и послеоперационном прогнозе.

Ранее эффективность и безопасность ТП была подтверждена в международных исследованиях.

В многоцентровом международном исследовании EVOLVE порошкообразный тобрамицин сравнивался с плацебо в течение трех 28-дневных курсов лечения с 28-дневным интервалом [9]. В исследование рандомизированы больные МВ ( $n = 102$ ), приняли участие – 95. Уже к 28-му дню терапии прирост ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным в группе получавших данный препарат был значительно выше, чем в группе

плацебо с разницей между группами в 13,3 %. После перевода группы плацебо на активную терапию эта разница исчезла. Применение препарата позволило также снизить плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* в основной группе как для мукоидных штаммов (на 2,61 log<sub>10</sub> КОЕ / г по сравнению с 0,43 log<sub>10</sub> КОЕ / г в группе плацебо), так и для немуконидных штаммов (на 1,91 log<sub>10</sub> КОЕ / г по сравнению с 0,15 log<sub>10</sub> КОЕ / г в группе плацебо). Доля больных, нуждавшихся в других антипсевдомонадных антибактериальных препаратах, уже после 1-го курса терапии была достоверно ниже в группе получавших порошковую форму тобрамицина (13 % vs 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 (50 %), однако большинство побочных эффектов были легкими или умеренно выраженными (кашель и изменение вкуса). Серьезные побочные эффекты наблюдались у 6,5 % пациентов основной и у 14,3 % – группы плацебо [9]. Существенных изменений жизненно важных параметров, лабораторных показателей и уровня слуха не было отмечено [9].

Целью другого открытого рандомизированного исследования – EAGER явилось сравнение эффективности и безопасности раствора тобрамицина в дозе 300 мг / 5 мл 2 раза в сутки с помощью компрессорных небулайзеров и порошковой формы в дозе 4 капсулы по 28 мг 2 раза в сутки с ингалятором Т-326 (3 курса по 28 дней с 28-дневными интервалами) [10]. В исследовании участвовали больные МВ ( $n = 553$ ) не моложе 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 антибактериальные препараты, была недостоверно выше в группе получавших порошкообразный препарат (64,9 %) по сравнению с группой сравнения (54,5 %), однако число больных, госпитализированных по поводу респираторной патологии, было одинаковым в обеих группах (24,4 % и 22,0 % соответственно). Плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* снижалась во время каждого лечебного цикла, причем к концу исследования не было отмечено уменьшения этого эффекта. 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 штаммов (–1,6 log<sub>10</sub> и –0,92 log<sub>10</sub> соответственно), для немуконидных штаммов (–1,77 log<sub>10</sub> 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, которым была ингалирована новая форма препарата, встречались не-

сколько чаще [10]. Больные жаловались на кашель (48,4 %), обострение легочной патологии (33,8 %), боли в горле (14,0 %), одышку (15,6 %), лихорадку (15,6 %), дисфонию (13,6 %) и нарушение вкуса. Следует отметить, что доля больных, испытывавших побочные эффекты препарата, во время 1-го курса лечения была выше, чем во время последующих курсов, что свидетельствует об ослаблении нежелательных реакций ингаляционного тобрамицина с течением времени или об адаптации организма [10].

В исследовании EAGER также оценивалось мнение больных о лечении данным препаратом по вопроснику TSQM. За период исследования оценка пациентами эффективности лечения значительно повысилась: до 74,8 балла в группе пациентов, получавших порошковую форму, и 65,4 балла – в группе больных, получавших раствор; достоверная разница между группами – 9,36 балла. Лечение данным препаратом занимало достоверно меньше времени, чем лечение традиционной растворимой формой (5,6 мин vs 19,7 мин без учета затрат времени на обработку ингалятора). Дополнительные вопросы, касающиеся удобства использования и обслуживания ингаляционных устройств, показали значительное преимущество порошкового ингалятора. Таким образом, новая форма была признана намного более удобной в использовании. Оценка побочных эффектов пациентами по вопроснику TSQM не различалась между группами получавших разные лекарственные формы ингаляционного тобрамицина: 92,1 и 92,6 балла соответственно [10].

## Заключение

Новая инновационная форма тобрамицина – Тоби Подхалер – высокоэффективна и безопасна, с ее помощью возможно улучшение качества жизни за счет удобства применения и хранения, а также уменьшение времени ингаляции. Кроме того, ТП может быть необходимой альтернативой при отсутствии должной эффективности других противосинежных ингаляционных средств.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО "Новартис Фарма", его работники и представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за ее содержание, а также за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с третьими лицами.

Мнение ООО "Новартис Фарма" может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

197030/PULMO/Article/12/2013/2000

## Литература

1. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2011 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2013. [www.cff.org](http://www.cff.org)
2. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. Пульмонология 2012; 3: 79–86.

3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Муковисцидоз. (Современные достижения и актуальные проблемы): Метод. рекомендации. 3-е изд. М.: ООО "4ТЕ Арт"; 2008.
4. Красовский С.А. Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. *Вопр. соврем. педиатр.* 2013; 12 (1): 17–23.
5. Красовский С.А. Эпидемия *Burkholderia cenocepacia* среди взрослых больных муковисцидозом в России. Результаты. В кн.: XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов. М.: ДизайнПресс; 2012. 139.
6. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2013; 2: 27–32.
7. Черников В.В., Красовский С.А. Новый шаг в улучшении качества жизни больных муковисцидозом: тобрамицин для ингаляционного введения. *Педиатр. фармакол.* 2012; 9 (5): 86–90.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

**Информация об авторе**

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

Поступила 07.11.13  
© Красовский С.А., 2013

УДК [616.24-003.4-06:616.98]-085.33