

С.Н.Авдеев, Н.А.Карчевская

Первый опыт использования небулизированного тобрамицина при обострении бронхоэктазов

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

S.N.Avdeev, N.A.Karchevskaya

First experience of using nebulized tobramycin in patients with acute exacerbation of bronchiectasis

Key words: bronchiectasis, inhaled antibiotics, tobramycin.**Ключевые слова:** бронхоэктазы, ингаляционные антибиотики, тобрамицин.

Бронхоэктаз (БЭ) – стойкое патологическое расширение бронхов с изменением структуры их стенок, обусловленное, как правило, инфекционным процессом [1, 2]. Несмотря на большое разнообразие причин БЭ, чаще всего в основе их развития лежат рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, локальная воспалительная реакция и повреждение бронхиальной стенки [2, 3]. Основными проявлениями заболевания являются хроническая продукция мокроты и хроническая бронхиальная инфекция.

Течение заболевания, как правило, характеризуется развитием эпизодов обострений, проявляющихся усилением локального воспалительного процесса в дыхательных путях и усилением респираторных симптомов (кашля, объема и степени гнойности мокроты, одышки) [4]. Обострение БЭ является очень серьезным событием с точки зрения прогноза больных. По данным недавно опубликованного исследования, внутригоспитальная летальность больных с обострением БЭ составляла 9 %, летальность в течение последующего года наблюдения – 30 %, а средняя выживаемость – 46,6 мес. [5]. В тех исследованиях, в которых анализировались исходы больных с обострением БЭ, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, летальность пациентов в течение 1-го года составляла ~ 40 % [6, 7].

К бактериальным патогенам, инфицирующим дыхательные пути пациентов с БЭ, относятся *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [8, 9]. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* наблюдается у 24–33 % пациентов с БЭ [3, 10] и ассоциирована с более высокой скоростью снижения функциональных легочных показателей, более низким качеством жизни больных и более частыми обострениями [11, 12].

По данным крупных эпидемиологических исследований, пациенты с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* "потребляют" до 80 % от всех ресурсов, затрачиваемых на борьбу с БЭ [13]. Основные расходы связаны с ведением больных в условиях стационара во время обострения БЭ, когда контроль бакте-

риальной инфекции не может быть достигнут в амбулаторных условиях. Особой проблемой для пациентов с БЭ является частая резистентность *P. aeruginosa* к антисинегнойным антибактериальным препаратам, например ципрофлоксацину [14].

Клинические и экономические последствия инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, и отсутствие новых антибиотиков, активных по отношению к этим патогенам, стимулируют интерес к более широкому использованию ингаляционных антибактериальных препаратов [15]. Доказана высокая эффективность применения ингаляционных антибиотиков (тобрамицина, колистиметата и др.) у пациентов с муковисцидозом – распространенным генетическим заболеванием, при котором патологические изменения в легких характеризуются развитием хронического гнойного бронхита и БЭ [16–19]. Ингаляционный путь введения позволяет добиться высокой концентрации антибактериальных препаратов непосредственно в месте инфекции [20], что приводит к повышению и ускорению микробного киллинга [21, 22]. Вместе с тем такие препараты имеют очень низкую системную абсорбцию и токсичность [16, 23].

Так как у значительной доли больных с БЭ также имеется хроническая инфекция *P. aeruginosa* и лечение таких пациентов наиболее сложное [24], то некоторые успешные методы терапии муковисцидоза сегодня используются и для лечения пациентов с БЭ.

В данной серии клинических случаев представлен опыт использования ингаляционного антибиотика тобрамицина (Брамитоб®, *Chiesi Farmaceutici S.p.A*, Италия) у пациентов с обострением БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa*.

Материалы и методы

В исследование были включены больные с БЭ, подтвержденными данными компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, из мокроты которых ранее высеивалась *P. aeruginosa* в титре $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ / мл).

Критериями обострения БЭ были [14]:

- Наличие как минимум 2 из следующих симптомов:
 - усиление кашля;
 - увеличение объема мокроты;
 - усиление гнойного характера мокроты;
 - усиление одышки.
- Плюс как минимум 1 из следующих признаков:
 - лихорадка (t° тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$);
 - слабость;
 - лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / \text{л}$;
 - повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) или СОЭ.
- Плюс лабораторное подтверждение гнойного характера мокроты, определяемое как > 25 лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения (≥ 100) [25].

Исключались пациенты с муковисцидозом и другими бронхолегочными заболеваниями (туберкулез, пневмония, онкологические заболевания). Также формальными критериями исключения являлись гиперчувствительность к тобрамицину и резистентность *P. aeruginosa* к тобрамицину, по данным микробиологического исследования мокроты.

В качестве ингаляционного антибиотика был выбран относительно новый препарат – бесконсервантная высококонцентрированная форма раствора тобрамицина для ингаляций (*Chiesi Farmaceutici S.p.A*, Италия), которая позволяет уменьшить время ингаляции и улучшить комплаенс больных к терапии. Препарат назначался в дозе 300 мг (4 мл) 2 раза в сутки в течение 14 дней. Интервал между ингаляциями препарата составлял ~ 12 ч, ингаляции проводились с помощью струйного небулайзера *Pari LC Plus* (*Pari GmbH*, ФРГ) и компрессора *Pari Proneb Turbo* (*Pari GmbH*, ФРГ) до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*).

Перед началом лечения собирались и оценивались анамнестические данные пациентов (частота обострений, частота госпитализаций, анамнез антибактериальной терапии). Состояние больных оценивали регулярно по клиническим признакам, суточному объему мокроты, газовому анализу артериальной крови, функции внешнего дыхания (ФВД), общему и биохимическому анализу крови, уровню СРБ. Также проводили микробиологическое исследование мокроты с исследованием чувствительности выделенных микроорганизмов к тобрамицину. В течение всего периода лечения оценивались возможные побочные эффекты ингаляционной терапии тобрамицином (бронхоспазм, кровохарканье, патология со стороны органов слуха, ухудшение функции почек и т. д.).

Результаты

Клинический случай 1

Пациентка А. 75 лет поступила в пульмонологическое отделение с жалобами на кашель с гнойной мокротой, одышку при умеренной физической нагрузке, субфебрильную температуру (до $37,5^{\circ}\text{C}$). Из анамнеза известно, что пациентка неоднократно (начиная с детского возраста) переносила пневмонию различной локализации, страдала хроническим гнойным бронхитом с частыми обост-



Рис. 1. КТ больной А. 75 лет: 2-сторонние кистозные бронхоэктазы

Таблица 1
Динамика лабораторных, клинических и функциональных показателей больной А.

Показатели	Исходные данные	14 дней	1,5 мес.	2,5 мес.
Суточный объем мокроты, мл	70	20	20	25
СРБ, мг / л	18	5	–	–
Концентрация <i>P. aeruginosa</i> в мокроте, КОЕ / мл	10^7	0	0	10^5
ОФВ ₁ , %	74	89	–	86
ФЖЕЛ, %	88	98	–	98

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

рениями. В 2008 г., во время очередной госпитализации в пульмонологическое отделение, при КТ органов грудной клетки были выявлены распространенные бронхоэктазы с локализацией по всем легочным полям и множественные участки локального пневмофиброза (рис. 1). В том же году при микробиологическом исследовании мокроты была впервые выделена *P. aeruginosa*, которая неоднократно высевалась и при всех последующих бактериологических исследованиях мокроты. Больная регулярно принимала ипратропий, амброксол, при обострениях заболевания обычно назначались системные антисинегнойные антибиотики.

При поступлении в стационар состояние пациентки было расценено как среднетяжелое. При аускультации выслушивалось большое количество сухих рассеянных разнотембровых хрипов, крепитация в нижних отделах легких, больше слева. Частота дыхания (ЧД) составила 20 мин^{-1} , насыщение крови кислородом (SpO_2) – 95 % (в покое, при дыхании воздухом). Ритм сердца правильный, тоны приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 мин^{-1} , шумы не выслушивались, артериальное давление (АД) – 150 / 90 мм рт. ст., отеков не было. На рентенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не определялось, в нижних легочных полях с обеих сторон рисунок был деформирован по ячеистому типу.

Показатели анализа крови при поступлении были следующие: гемоглобин – 153 г / л, лейкоциты – $8,4 \times 10^9 / \text{л}$, СОЭ – 44 мм / ч, уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови – 89 мкмоль / л и 4,2 ммоль / л соответственно. При исследовании мокроты отмечался ее гнойный характер, вязкая консистенция, при микроскопии лейкоциты покрывали все поля зрения. В бактериологическом анализе мокроты – *P. aeruginosa* 10^7 КОЕ / мл.

Пациентке был назначен ингаляционный тобрамицин, продолжена бронхолитическая терапия (фенотерол / ипратропий в дозе 2 мл 4 раза в день через небулайзер) и усилена отхаркивающая терапия (амброксол в дозе 30 мг 3 раза в день через небулайзер и N-ацетилцистеин в дозе 1 200 мг в сутки *per os*). На фоне проведенной терапии отмечалась значительная положительная динамика (табл. 1) в виде уменьшения кашля и одышки, снижения количества мокроты и ее гнойности, нормализации температуры, улучшения функциональных показателей и снижения уровня СРБ.

При контрольном микробиологическом исследовании мокроты роста *P. aeruginosa* выявлено не было. Отсутствие роста *P. aeruginosa* в посеве сохранялось и через месяц после окончания курса лечения ингаляционным тобрамицином (табл. 1).

Ингаляции тобрамицина хорошо переносились пациенткой, не отмечалось никаких ожидаемых побочных эффектов в виде бронхоспазма, кровохарканья и т. д. Не возникло так же осложнений со стороны органов слуха, почеч (уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови при выписке – 83 мкмоль / л и 4,0 ммоль / л соответственно).

Клинический случай 2

Пациент А. 42 лет поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на кашель с отхождением большого количества гнойной мокроты, одышку при небольшой физической нагрузке, повышение t° до 38,1 $^{\circ}$ C. Из анамнеза известно, что пациент с детства страдал частыми респираторными инфекциями с последующим длительным, затяжным кашлем с гнойной мокротой. В возрасте 37 лет присоединилась одышка при физической нагрузке, которая стала неуклонно прогрессировать. В 2004 г. при обследовании в НИИ пульмонологии (Москва) был установлен диагноз "первичная цилиарная дискинезия, диффузные мешотчатые бронхоэктазы" (рис. 2). С 2004 г. из мокроты больного неоднократно высевали *P. aeruginosa*. Пациент ранее курил в течение 13 лет по 1/2 пачки в сутки. Последние годы пациент отмечал круглогодичные жалобы на кашель со слизисто-гнойной мокротой преимущественно в утренние часы, в периоды обострения кашель усиливался, мокрота приобретала устойчиво гнойный характер и количество ее увеличивалось.

На момент госпитализации состояние пациента было средней степени тяжести. При аускультации, на фоне ослабленного дыхания, в нижних отделах выслушивалось большое количество низкочастотных сухих хрипов, ЧД – 20 мин⁻¹, SpO₂ – 94 % (в покое, при дыхании воздухом). Ритм сердца правильный, тоны приглушены, шумы не выслушивались, ЧСС – 88 мин⁻¹, АД – 130 / 80 мм рт. ст., отеков не было. На рентгенограмме органов грудной клетки легочный рисунок диффузно избыточен, деформирован по ячеистому типу.

Показатели анализа крови при поступлении: гемоглобин 147 г / л, лейкоциты 8,3 × 10⁹ / л, уровень креатинина в сыворотке крови – 10⁹ мкмоль / л, мочевины – 5,3 ммоль / л. При бактериологическом анализе мокроты выделена *P. aeruginosa* в титре 10⁷ КОЕ / мл.

Больному к проводимой терапии (тиотропий, будесонид / формотерол, фенотерол / ипратропиум, амброксол, N-ацетилцистеин) был добавлен ингаляционный тобрамицин через небу-

лайзер. Кроме того, пациенту однократно, в первые дни госпитализации проводилась санационная фибробронхоскопия.

После проведенного лечения отмечена положительная динамика (табл. 2) в виде уменьшения кашля, количества и гнойности мокроты, улучшения функциональных показателей. При аускультации уменьшилось количество хрипов, сохранились только единичные хрипы при форсированном дыхании. При контрольном микробиологическом исследовании мокроты сохранялся рост *P. aeruginosa*, но значительно снизился титр (до 10⁵ КОЕ / мл).

Ингаляции тобрамицина также хорошо переносились пациентом, не отмечалось никаких побочных эффектов. Уровни креатинина и мочевины сохранились в пределах нормальных значений.

Клинический случай 3

Пациентка С. 43 лет поступила в пульмонологическое отделение с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба до 75 м), кашель с гнойной (зеленой) мокротой, повышенные температуры тела до 38 $^{\circ}$ C, слабость.

Считает себя больной с раннего детского возраста, начиная с 9-месячного возраста – вирусные инфекции, пневмония, в возрасте 12 лет – корь. В детском возрасте были выявлены поликистоз легких и бронхоэктазы. С 2002 г. большая наблюдается в НИИ пульмонологии (Москва) с диагнозом "кистозная гипоплазия легких, распространенные мешотчатые бронхоэктазы, хроническая инфекция *P. aeruginosa*, хроническая дыхательная недостаточность" (рис. 3). Постоянно принимает терапию салбутамолом, формотеролом, N-ацетилцистеином, дорназой альфа. С 2007 г. находится на длительной кислородотерапии на дому. Неоднократно находилась на стационарном лечении, во время которого обычно назначали системные антисинегнойные препараты.

При осмотре состояние классифицировалось как среднетяжелое, положение было активное, имелись диффузный цианоз и цианоз губ, акроцианоз и отеки отсутствовали. В легких выслушивалось равномерно ослабленное дыхание, сухие инспираторные хрипы в верхних и базальных отделах, рассеянные сухие экспираторные хрипы. Перкуторный звук с коробочным оттенком, ЧД – 25 мин⁻¹, SpO₂ – 76 % (в покое без кислорода). Границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет, ЧСС – 106 мин⁻¹, АД – 120 / 80 мм рт. ст.

Анализ крови при поступлении: гемоглобин – 153 г / л, лейкоциты – 12,3 × 10⁹ / л, креатинин сыворотки крови – 88 мкмоль / л,



Рис. 2. КТ больного А. 42 лет: 2-сторонние мешотчатые бронхоэктазы.



Рис. 3. КТ больной С. 43 лет: 2-сторонние мешотчатые бронхоэктазы

Таблица 2
Динамика лабораторных, клинических и функциональных показателей больного А.

Показатели	Исходные данные	14 дней	1,5 мес.	2,5 мес.	6,5 мес.
Суточный объем мокроты, мл	85	25	50	55	50
СРБ, мг / л	26	7	–	5	–
Концентрация <i>P. aeruginosa</i> в мокроте, КОЕ / мл	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷
ОФВ ₁ , %	31	33	–	–	32
ФЖЕЛ, %	41	56	–	–	50

Таблица 3
Динамика лабораторных, клинических и функциональных показателей больной С.

Показатели	Исходные данные	14 дней	1,5 мес.	3 мес.
Суточный объем мокроты, мл	125	55	55	60
СРБ, мг / л	55	11	–	–
Лейкоциты, × 10 ⁹ / л	12,3	8,5	–	–
Концентрация <i>P. aeruginosa</i> в мокроте, КОЕ / мл	10 ⁸	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
ОФВ ₁ , %	25	30	–	–
ФЖЕЛ, %	39	42	–	–
SpO ₂ , %	76	83	81	83

мочевина – 5,5 ммоль / л. Из мокроты выделена *P. aeruginosa* в титре 10^8 КОЕ / мл (чувствительная к тобрамицину, но резистентная к цефтазидиму, имепенему и меропенему).

Больной проводилась неинвазивная вентиляция легких (ViPAP S / T : 22 / 5 см H₂O), кислородотерапия (3 л / мин), санационная бронхоскопия, ингаляционная терапия фенотеролом / ипратропиумом, дорназой альфа, N-ацетилцистеином (все препараты доставлялись через небулайзер), а в качестве антибактериальной терапии был выбран ингаляционный тобрамицин в указанных выше дозах.

На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика (табл. 3) в виде уменьшения одышки, кашля, количества и гнуйности мокроты, улучшения функциональных показателей, снижения уровня СРБ и повышения SpO₂. При повторных микробиологических исследованиях мокроты выявлено снижение концентрации *P. aeruginosa* до 10^5 КОЕ / мл. Ингаляционная терапия тобрамицином не сопровождалась развитием каких-либо побочных эффектов.

Обсуждение

В представленных нами клинических наблюдениях ингаляционная антибактериальная терапия Брамитобом® (тобрамицином) у больных с обострением БЭ и хронической бронхиальной инфекцией *P. aeruginosa* привела к быстрому улучшению клинической картины, уменьшению бактериальной нагрузки (в т. ч. и эрадикации *P. aeruginosa*), уменьшению выраженности воспалительной реакции, и при этом ингаляционная терапия хорошо переносилась больными и не сопровождалась побочными эффектами, такими как бронхоспазм, свистящие хрипы или кашель.

Ингаляционная антибактериальная терапия у больных с муковисцидозом достаточно хорошо изучена [16–19]. Терапия аэрозольными аминогликозидами приводит к созданию высоких концентраций препаратов в легочной ткани, в то же время их сывороточные концентрации очень малы [26, 27]. D.E.Geller et al. показали, что у 95 % больных муковисцидозом, получавших терапию ингаляционным тобрамицином, концентрация препарата в мокроте приблизительно в 25 раз превышала минимальную ингибирующую концентрацию для *Pseudomonas sp.*, а уровень тобрамицина в сыворотке был ничтожным [28]. В другом исследовании, где проводилось прямое измерение концентрации антибиотиков в ткани легких (в исследование были включены больные с раком легкого, ингаляции проводили перед хирургической операцией), однократная ингаляция тобрамицина в дозе 300 мг создавала в ткани легких концентрацию препарата от 4 до 6 мкг / г ткани [29].

Эффективная доставка антибиотиков в бронхоальвеолярное пространство у больных с легочными инфекциями может улучшить ответ на проводимую терапию вследствие уменьшения объема трахеобронхиального секрета, снижения бактериальной нагрузки, уменьшения продукции нейтрофилами и макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- β , усиления высвобождения из клеток эпителия растворимых молекул внутриклеточной адгезии-1 (sICAM-1), которые снижают активность нейтрофильных эластаз [30].

Значительный прогресс, достигнутый в создании новых средств доставки медицинских аэрозолей, за-

метно изменил и результаты современной терапии аэрозольными антибиотиками. При использовании обычного струйного небулайзера депозиция антибиотиков в бронхиальной дереве пациентов составляет около 10 % [31], при помощи небулайзеров последней генерации – мембранных (*mesh*) – депозиция препарата в легких может составлять > 50 % [32].

Большое значение имеет и форма антибактериального препарата, используемого для небулайзерной терапии. В клинической практике достаточно часто используются препараты, предназначенные для внутривенного введения. Однако, в силу своих физико-химических свойств (низкий pH, переменная осмолярность, наличие таких стабилизаторов как фенол и бисульфиты), данные препараты, вводимые в виде аэрозоля, могут привести к раздражению слизистых дыхательных путей, бронхоспазму, кашлю, заложенности в грудной клетке и болевым ощущениям, что значительно отражается на переносимости больными такой терапии [33]. Сегодня появились антибактериальные препараты, специально созданные для ингаляции, к их числу относятся Колистин® (колистиметат натрия), Тоби® (тобрамицин) и Брамитоб® (тобрамицин). Препарат, который мы использовали, – Брамитоб® – не содержит фенола и бисульфитов, имеет осмолярность 280–350 мОсмоль / л, близкую к показателю в жидкости, омывающей эпителий [34, 35]. Ингаляционная терапия эти препаратом очень хорошо переносится больными, нежелательные явления, связанные с лечением, встречаются очень редко [34].

Первое исследование по изучению эффективности ингаляционного тобрамицина у больных с обострением БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* было проведено G.Bilton et al. [14]. В данное исследование было включено 53 взрослых больных БЭ из 17 исследовательских центров Великобритании и США, авторы сравнивали 2 режима антибактериальной терапии: пероральным ципрофлоксацином и комбинацией ципрофлоксацина с ингаляционным тобрамицином. Оказалось, что включение ингаляционного тобрамицина в курс лечения приводило к более выраженной микробиологической эффективности антибактериальной терапии, но не принесло достоверного клинического преимущества по сравнению с монотерапией ципрофлоксацином. В группе ингаляционной терапии тобрамицином у больных с БЭ достоверно чаще регистрировались респираторные побочные эффекты, в особенности, свистящие хрипы (50 % vs 15 % в группе плацебо). Несмотря на то, что сами по себе хрипы обычно не требовали отмены ингаляционного антибиотика, они, возможно, могли "затушевать" клиническое преимущество ингаляционной терапии тобрамицином. Кроме того, необходимо указать, что в исследовании не включались пациенты, инфицированные резистентными штаммами *P. aeruginosa* (чего не было в других исследованиях), возможно, что отсутствие такого критерия исключения в дизайне исследования могло бы усилить преимущество режима небулизированной антибактериальной терапии.

В другом исследовании ингаляционная терапия тобрамицином в течение 28 дней привела к значительному снижению бактериальной нагрузки в мокроте у 37 стабильных больных БЭ (не связанных с муковисцидозом) с хронической инфекцией *P. aeruginosa* [36, 37]. К концу периода терапии у больных, получавших ингаляционную антибактериальную терапию, было отмечено снижение концентрации *Pseudomonas sp.* в мокроте, в среднем, на 4,5 log единиц, и у 35 % достигнута полная эрадикация данного патогена, в то время как ни у одного пациента группы плацебо эрадикации добиться не удалось. Развитие резистентности микроорганизмов к используемому антибиотику к концу исследования было отмечено у 4 (11 %) больных. Улучшение клинической картины также было достоверно более частым у пациентов, получавших ингаляции тобрамицина, однако у них же чаще наблюдались и респираторные побочные эффекты (боли в грудной клетке, свистящие хрипы и одышка).

Кроме того, достоверное уменьшение клинических признаков и симптомов, а также улучшение качества жизни у пациентов с БЭ было отмечено при использовании последовательных 14-дневных курсов ингаляционного тобрамицина (с перерывами на 14 дней между курсами) [38]. В представленных работах ингаляционная терапия тобрамицином привела к развитию обратимых респираторных побочных эффектов у 20–30 % пациентов [37, 38].

Следует отметить, что наше небольшое наблюдение является в настоящее время первым опубликованным сообщением о возможности использования при БЭ ингаляционного тобрамицина в виде препарата Брамитоб®. В настоящее время при БЭ изучаются и другие ингаляционные антибактериальные препараты. Все они были созданы для лечения пациентов с муковисцидозом, но могут оказаться эффективными и в случае БЭ, особенно у пациентов с хронической инфекцией *Pseudomonas sp.* Сейчас проводится рандомизированное исследование 3-й фазы по оценке эффективности ингаляционного азтреонама лизина у больных с БЭ (данный препарат был недавно одобрен FDA для терапии муковисцидоза) [39]. Получены первые результаты о возможности использования ингаляционного липосомального ципрофлоксацина у пациентов с БЭ: по результатам исследования 2-й фазы, 28-дневная терапия препаратом привела к снижению концентрации *Pseudomonas sp.* в мокроте на 4 log единицы [40]. Другой новый препарат – небулизованный липосомальный амикацин – показал свою безопасность при использовании у больных с БЭ в течение 28 дней [41].

Заключение

В настоящем пилотном исследовании продемонстрирована высокая эффективность и безопасность ингаляционного тобрамицина для терапии обострений БЭ у больных с хронической бронхиальной инфекцией *P. aeruginosa*. Необходимо дальнейшее проведение более крупных исследований для под-

тверждения роли ингаляционных антибиотиков у больных с обострениями БЭ.

Литература

1. Reid L.M. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 1950; 5: 233–247.
2. Barker A.F. Bronchiectasis. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346: 1383–1393.
3. Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J. et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1277–1284.
4. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword- the model of bronchiectasis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; Suppl. 147: 6–15.
5. Finklea J.D., Khan G., Thomas S. et al. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir. Med.* 2010; 104: 816–821.
6. Alzeer A.H., Masood M., Jani Basha S. et al. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC Pulm. Med.* 2007; 7: 17.
7. Dupont M., Gacouin A., Lena H. et al. Survival of patients with bronchiectasis after the first ICU stay for respiratory failure. *Chest* 2004; 125: 1815–1820.
8. Haworth C.S. Antibiotic treatment strategies in adults with bronchiectasis. *Eur. Respir. Mon.* 2011; 52, 211–222.
9. Vendrell M., de Gracia J., Olveira C. et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44: 629–640.
10. Ho P.L., Chan K.N., Ip M.S.M. et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998; 114: 1594–1598.
11. Evans S.A., Turner S.M., Bosch B.J. et al. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1601–1604.
12. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J. et al. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1754–1760.
13. Weycker D., Edelsberg J., Oster G. et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin. Pulm. Med.* 2005; 12: 205–209.
14. Bilton D., Henig N., Morrissey B., Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503–1510.
15. Wood G.C., Boucher B.A. Aerosolized antimicrobial therapy in acutely ill patients. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 166–181.
16. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
17. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 658–664.
18. Moss R.B. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55–63.
19. Cheer S.M., Waugh J., Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): A review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003; 63: 2501–2520.
20. Carcas A.J., Garcia-Statue J.L., Zapater P., Frias-Iniesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65: 245–250.
21. Goldstein I., Wallet F., Nicolas-Robin A. et al. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1375–1381.

22. Makhoul I.R., Merzbach D., Lichtig C., Berant M. Antibiotic treatment of experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in guinea pigs: Comparison of aerosol and systemic administration. *J. Infect. Dis.* 1993; 168: 1296–1299.
23. Kahler D.A., Schowengerdt K.O., Fricker F.J. et al. Toxic serum trough concentrations after administration of nebulized tobramycin. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 543–545.
24. Angrill J., Agusti C., de Celis R. et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15–19.
25. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
26. Palmer L.B., Smaldone G.C., Simon S.R. et al. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 31–39.
27. Goldstein I., Chastre J., Rouby J.J. Novel and innovative strategies to treat ventilator-associated pneumonia: optimizing the duration of therapy and nebulizing antimicrobial agents. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27: 82–91.
28. Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* 2002; 122: 219–226.
29. Le Conte P., Potel G., Peltier P. et al. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1279–1282.
30. Ghannam D.E., Rodriguez G.H., Raad I.I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 28: 253–259.
31. Ilowite J.S., Gorvoy J.D., Smaldone G.C. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1445–1449.
32. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care* 2007; 52: 866–884.
33. Conrad D.J. The clinical use of aerosolized antibiotics. *Clin. Pulm. Med.* 2003; 10: 201–207.
34. Chuchalin A., Amelina E., Bianco F. Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: Beyond respiratory improvements. *Pulm. Pharm. Ther.* 2009; 22: 526–532.
35. Knowles M.R., Robinson J.M., Wood R.E. et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease control subjects. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 2588–2595.
36. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B. et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 481–485.
37. Couch L.A. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2001; 120 (Suppl.): 114S–117S.
38. Scheinberg P., Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005; 127: 1420–1426.
39. Study to See if AZLI (an Inhaled Antibiotic) is Effective in Treating Adults With Non-CF Bronchiectasis – AIR-BX2. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01314716>.
40. Bilton D., Bruinenberg P., Otulana B. et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin hydrochloride significantly reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in CF and non-CF bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A3214.
41. O'Donnell A.E., Swarnakar R., Yahina L. et al. A placebo-controlled study of liposomal amikacin for inhalation nebulized once daily in the treatment of bronchiectatic patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 231S.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Карчевская Наталья Анатольевна – научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-74-15; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Поступила 08.08.11
© Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., 2011
УДК 616.233-007.64-085.234