



Современные возможности контроля синегнойной инфекции при муковисцидозе

Ю.В. Горинава, О.И. Симонова

Адрес для переписки: Юлия Викторовна Горинава, ygorinova@yandex.ru

Pseudomonas aeruginosa является наиболее распространенным патогеном, вызывающим хроническую инфекцию при муковисцидозе. Эрадикация *P. aeruginosa* признана стандартом терапии в мире. Между тем вопрос об эффективных режимах остается дискуссионным. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлены различные формы ингаляционного тобрамицина, позволяющие успешно контролировать и лечить инфекцию *P. aeruginosa* при муковисцидозе. Применение тобрамицина улучшает легочную функцию, снижает количество высеваемых штаммов *P. aeruginosa*, количество госпитализаций и необходимость употребления других антибиотиков.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, тобрамицин

Муковисцидоз относится к редким (орфанным) болезням: в России встречается менее чем у 10 больных на 100 000 населения. Муковисцидоз, или кистозный фиброз поджелудочной железы (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра E84.0–84.9), – это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся поражением всех экзокринных желез. Его частота варьирует в раз-

ных популяциях среди представителей белой расы от 1:377 новорожденных в ряде графств Англии до 1:90 000 у азиатов на Гавайях. В России частота муковисцидоза в среднем превышает 1:10 000 новорожденных в зависимости от географической принадлежности. Риск рождения больного муковисцидозом в семье гетерозиготных (здоровых) носителей составляет 25%. Гетерозиготным носителем является каждый двадцатый европеец [1].

В пульмонологических педиатрических стационарах больные муковисцидозом составляют обычно 10–15%. Повышение средней продолжительности жизни больных (более 35 лет в нашей стране) при ранней инвалидизации требует оптимизации постоянно проводимого лечения.

Достижения клинической практики за последние 40 лет позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом [2]. Сегодня в ряде европейских стран медиана выживаемости таких пациентов колеблется между 30 и 40 годами [3].

Решающими факторами, определяющими прогноз заболевания, являются прежде всего контроль над легочной инфекцией и достижения в области питания. Однако 95% пациентов с муковисцидозом умирают вследствие дыхательной недостаточности.

Pseudomonas aeruginosa – наиболее распространенный патоген, вызывающий хроническую инфекцию при муковисцидозе. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* развивается у большинства пациентов



с муковисцидозом. К взрослому возрасту насчитывается порядка 80% таких больных, и хроническая инфекция *P. aeruginosa* является основной причиной повышения смертности [4].

Выявление хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa*

В настоящее время общепринятых способов выявления хронической инфекции *P. aeruginosa* не существует. Большинство используемых методов базируется на результатах микробиологического посева культур мокроты. Однако современная помощь пациентам с муковисцидозом, особенно успехи протоколов терапии ранней инфекции, лишают подобные методы актуальности.

Хроническая инфекция может быть определена как инфекция, которая персистирует несмотря на терапию и иммунный противовоспалительный ответ организма. Более того, в противоположность бактериальной хронической колонизации характеризуется персистирующей патологией и ответом

иммунной системы. Данный подход требует, в частности, измерения уровня антител к *P. aeruginosa*. Способы определения хронической инфекции *P. aeruginosa* при муковисцидозе, применяемые ранее как в практических, так и в исследовательских целях, приведены в таблице [5–7].

У пациентов с муковисцидозом хроническая эндобронхиальная инфекция *P. aeruginosa* ассоциирована с большей частотой легочного обострения, снижением функции легких и высоким процентом смертности [8].

Ранние штаммы *P. aeruginosa* высокочувствительны к антибиотикам и присутствуют в низких концентрациях. Таким образом, эрадикация *P. aeruginosa* возможна до того, как инфекция станет хронической [9].

Пионером в области терапии ранней инфекции *P. aeruginosa* является клиника муковисцидоза Дании. Наблюдения показали, что ранняя антибактериальная терапия улучшает долгосрочные исходы [10].

Последние 20 лет в мире с большим успехом применяются ин-

галяционные антибиотики, заменившие традиционные курсы парентеральной антибактериальной терапии при первом высева *P. aeruginosa* и ставшие основными в базисной терапии хронической инфекции [11].

Ингаляционный путь введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и преодолеть резистентность микроорганизмов при низком риске системных побочных эффектов.

На сегодняшний день антибиотики для ингаляционного введения представлены в первую очередь тобрамицином и полимиксином. За рубежом применяют также раствор азтреонама [12].

Эрадикация *P. aeruginosa* признана стандартом терапии в мире. Между тем вопрос об эффективных режимах остается дискуссионным. Например, во многих европейских странах широко распространена комбинация ингаляций раствора колистина и пероральной формы ципрофлоксацина (обычно в течение трех месяцев). В то же время в Северной Америке 28-дневный

Таблица. Определение хронической инфекции *P. aeruginosa*

№ п/п	Критерии
1	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> в течение по крайней мере шести месяцев или менее в комбинации с присутствием двух или более преципитирующих антител к <i>P. aeruginosa</i> . Интермиттирующая <i>P. aeruginosa</i> колонизация, определенная как культура <i>P. aeruginosa</i> по крайней мере один раз, и присутствие нормального уровня преципитирующих антител против <i>P. aeruginosa</i> . Все пациенты проходили регулярный контроль раз в месяц, и каждый пациент в среднем собирал десять анализов мокроты за год [5]
2	М. Ballmann и соавт. дали характеристику следующим определениям: ✓ первый высев <i>P. aeruginosa</i> (PA1); ✓ хроническая колонизация <i>P. aeruginosa</i> (PAC); ✓ первое выявление мукоидного штамма <i>P. aeruginosa</i> (PAm); ✓ хроническая колонизация мукоидным штаммом <i>P. aeruginosa</i> (PACm). Для перехода в хроническую фазу (PAC и PACm) более чем 50% культур за 12 месяцев должны быть позитивными по высеву <i>P. aeruginosa</i> и связанному фенотипу (мукоидные или немуккоидные). Пациенты наблюдались регулярно от одного до четырех раз в год. На каждом визите проводился сбор мокроты или мазок при глубоком откашливании [6]
3	T.W. Lee и соавт. сформулировали критерии Leeds различных стадий инфекции <i>P. aeruginosa</i> и колонизации, в частности: ✓ хроническая инфекция: более 50% месяцев, когда осуществлялся забор образцов, высев <i>P. aeruginosa</i> был положительным; ✓ интермиттирующая инфекция: 50% месяцев или менее, когда образцы собирались, отмечался положительный рост <i>P. aeruginosa</i> ; ✓ отсутствие инфекции: нет роста <i>P. aeruginosa</i> в течение предыдущих 12 месяцев, при высева инфекции ранее; ✓ не инфицированные ранее: <i>P. aeruginosa</i> никогда не высевалась в образцах мокроты или в мазках при откашливании. Пациентам рекомендуется проводить мониторинг образцов мокроты один раз в три месяца [7]

медиа



курс ингаляций раствором тобрамицина считается наиболее применимым антибиотиком в сочетании с ципрофлоксацином в пероральной форме или без такового [13].

Колистиметат натрия – циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polymyxa varietas colistinus*, относится к группе полимиксинов. Благодаря катионной природе полимиксиновые антибиотики повреждают клеточные мембраны и оказывают бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий. Важный момент: даже при длительном ингаляционном применении препарата к нему практически не развивается резистентность *P. aeruginosa* [11].

Тобрамицин. Аминогликозид тобрамицин – антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с бактериальной рибосомой 30S. Он эффективен в отношении большинства грамотрицательных бактерий. Применение тобрамицина для ингаляций у больных муковисцидозом оправдано с точки зрения доказательной медицины и рекомендовано международными руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *P. aeruginosa* [14]. В настоящее время на российском рынке рас-

твор тобрамицина для ингаляций представлен несколькими лекарственными формами.

Тоби Подхалер – инновационный препарат, обладающий всеми достоинствами классического варианта раствора тобрамицина. Тоби Подхалер представляет собой капсулы с порошком для ингаляций; 28 мг тобрамицина в виде активного вещества (ПульмоСферы) упакованы в капсулы и распыляются из портативного порошкового ингалятора Т-326. Рекомендованная доза для больных муковисцидозом – четыре капсулы два раза в день. То есть общая дневная доза составляет 224 мг тобрамицина.

В течение последних нескольких лет опубликованы результаты ряда важных клинических исследований, касающихся терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*.

В ходе четырех исследований был сделан вывод: 28-дневный курс терапии ингаляционной формой тобрамицина в целом эффективен для эрадикации *P. aeruginosa*. Более длительные и повторные курсы терапии ингаляций тобрамицина с добавлением пероральной формы ципрофлоксацина или использование в течение трех месяцев ингаляций колистина в сочетании с пероральным ципрофлоксацином неэффективны.

1. В исследовании ELITE (сравнение 28- и 56-дневного курса ингаляционной формы тобрамицина для терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*) применяли два режима терапии ингаляционной формой тобрамицина. Всего рандомизировано 88 пациентов, включено 65 человек. Результаты показали высокую эффективность ингаляционной формы тобрамицина в эрадикации *P. aeruginosa* при ее первом высеве как при 28-дневном, так и при 56-дневном курсе. Доказано преимущество короткого курса перед более длительным [15].

2. В исследовании EPIC сравнивали четыре режима, включая ингаляционную форму тобрамицина, терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*. Цель исследования – сравнить лечение, назначаемое четыре раза в год независимо от результатов посева мокроты (culture-based), и терапию, назначаемую только при положительном высеве *P. aeruginosa* четыре раза в год (cycled therapy) в сочетании с системным (ципрофлоксацин) и ингаляционным (раствор тобрамицина для ингаляций) антибиотиком. 304 пациента были поровну рандомизированы на четыре группы:

- ✓ первая: циклический раствор тобрамицина для ингаляций и ципрофлоксацин перорально;
- ✓ вторая: циклический раствор тобрамицина для ингаляций и плацебо перорально;
- ✓ третья: раствор тобрамицина для ингаляций только при положительном высеве и ципрофлоксацин перорально;
- ✓ четвертая: раствор тобрамицина для ингаляций только при положительном высеве и плацебо перорально.

Циклическая терапия предусматривала применение раствора тобрамицина по 300 мг два раза в сутки в течение 28 дней и ципрофлоксацина по 15–20 мг/кг два раза в сутки или плацебо перорально первые 14 дней.

Исследование показало, что оба вида терапии одинаково эффективны в отношении таких клинических точек, как обострение,

NB

Тобрамицин: применение

Для внутримышечного и внутривенного введения: инфекционные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой, – инфекции желчевыводящих путей, костей и суставов, ЦНС, инфекции брюшной полости, органов дыхания, инфекции кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, сепсис, послеоперационные инфекции.

Для ингаляционного применения: инфекции дыхательных путей, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой), у пациентов в возрасте от 6 лет и старше с муковисцидозом.

В офтальмологии: бактериальные инфекции глаза и его придатков, вызванные чувствительной микрофлорой, в том числе блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, иридоциклит.



функция легких, а также в отношении результатов микробиологического мониторинга. Все режимы терапии оказались высокоэффективными. Добавление ципрофлоксацина к ингаляционной форме тобрамицина не отразилось на улучшении результата лечения. Монотерапия ингаляционным тобрамицином так же эффективна, как и более агрессивные схемы лечения ранней инфекции *P. aeruginosa* [16].

3. Исследование эффективности раствора тобрамицина для ингаляций совместно с пероральной формой ципрофлоксацина с эффективностью раствора колистина для ингаляций с пероральной формой ципрофлоксацина для терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*. Исследование проводилось в 2008–2013 гг. Всего участвовало 223 пациента. Из них 105 составили группу колистина и ципрофлоксацина, 118 – группу тобрамицина и ципрофлоксацина. Около 50% пациентов каждой группы имели предшествующую инфекцию *P. aeruginosa* до начала курса. Эрадикация инфекции (три отрицательных анализа в течение последующих шести месяцев) составила 63% в группе колистина и ципрофлоксацина и 65% – в группе тобрамицина и ципрофлоксацина. Как показали результаты, 28-дневный курс ингаляций колистина и терапия тобрамицином совместно с пероральным ципрофлоксацином одинаково эффективны [17].

4. В исследовании с участием 58 пациентов (29 в каждой группе) сравнивали эффективность тобрамицина для ингаляций в течение 28 суток с таковой ингаляционного колистина и пероральной формы ципрофлоксацина в течение трех месяцев в терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*. Эрадикация в конце курса лечения была схожей: 90% в группе ципрофлоксацина и колистина и 79% – в группе тобрамицина. Как показали результаты, трехмесячная терапия ингаляционным колистином вместе с пероральной формой ципрофлоксацина и 28-дневный курс монотерапии тобрамицином

имеют высокую и схожую эффективность с 80–90%-ной эрадикацией *P. aeruginosa* по окончании курса лечения [18].

Исследования порошковой формы тобрамицина

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое мультицентровое исследование эффективности и безопасности порошковой формы тобрамицина (TIP) EVOLVE. TIP сравнивали с плацебо в течение трех 28-дневных курсов лечения с 28-дневным интервалом. Дизайн первого курса: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. Дизайн последующих: открытые перекрестные исследования, в которых пациенты группы плацебо начинали получать активную терапию. В исследовании участвовало 140 больных муковисцидозом с хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Конечной точкой являлся показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на 28-й день терапии.

Показано, что ингаляции порошковой формы тобрамицина в дозе 112 мг были эффективны и хорошо переносятся пациентами с инфекцией *P. aeruginosa*. Применение тобрамицина улучшало легочную функцию, снижало количество высеваемых штаммов *P. aeruginosa*, уменьшало количество госпитализаций и использования других антибиотиков (по сравнению с группой плацебо). Достигнутое повышение показателя ОФВ₁ сохранялось при последующих циклах лечения [19].

Рандомизированное многоцентровое открытое исследование EAGER. Пациенты с муковисцидозом в соотношении 3:2 были рандомизированы на группу TIP (tobramycin inhalation solution) 112 мг и группу раствора тобрамицина для ингаляций TOBI 300 мг/5 мл. Длительность терапии составила три цикла по 28 дней каждый с последующим 28-дневным перерывом. Всего в исследовании участвовало 517 пациентов: 308 вошли в группу TOBI, 209 – в группу TIP. Как показали результаты исследо-

вания, TIP хорошо переносился пациентами и был схож с TOBI в терапии хронической инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом, профиль безопасности также схож с TOBI [20].

Брамитоб. Антибиотик предназначен для базисной терапии больных муковисцидозом с инфицированием дыхательного тракта *P. aeruginosa*. Один пластиковый флакон ингаляционной формы препарата содержит 300 мг тобрамицина в 4 мл (75 мг/мл) 0,45%-ного раствора хлорида натрия (рН = 5,5). Проведено несколько убедительных исследований эффективности и безопасности данной формы раствора тобрамицина. *Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности раствора тобрамицина*. В исследовании участвовали 59 пациентов в возрасте ≥ 6 лет с муковисцидозом и инфекцией *P. aeruginosa*. Препарат назначали на четыре недели с последующим четырехнедельным периодом отмывки washout. Результаты показали статистически значимое улучшение ОФВ₁ и микробиологических показателей, а также хорошую переносимость и безопасность препарата (по сравнению с плацебо) [21].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата. В исследовании приняло участие 247 пациентов в возрасте ≥ 6 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Пациенты получали ингаляции раствором тобрамицина в течение шести месяцев (три on-/off-цикла по 28 дней). Результаты показали улучшение показателей ОФВ₁ и микробиологических параметров, уменьшение частоты госпитализаций, применения парентеральных антибиотиков и количества дней пропуска школы/рабочих дней, увеличение индекса массы тела (ИМТ) (по сравнению с плацебо) [22].

Рандомизированное открытое сравнительное исследование (CT-03, прямое сравнительное

недизайна



исследование vs Тоби). В исследовании включено 324 пациента в возрасте ≥ 6 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Пациенты получали четырехнедельную терапию с последующим четырехнедельным периодом отмывки washout. Результаты продемонстрировали улучшение ОФВ₁, сопоставимое с Тоби (без статистически значимых различий). Снижение плотности обсемененности мокроты, сопоставимое с Тоби (без статистически значимых различий). Отмечался схожий профиль безопасности.

Открытое исследование (пациенты, включенные в исследование СТ-03, продолжили терапию препаратом Брамитоб в течение 48 недель). В исследовании участвовали 209 пациентов в возрасте ≥ 6 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Длительность – 48 недель (шесть дополнительных on-/off-циклов по 28 дней). Результаты: улучшение параметра ОФВ₁, достигнутое в ходе исследования СТ-03, сохранялось на фоне лечения в течение 48 недель (дополнительно) препаратом Брамитоб. Хороший профиль безопасности подтвержден в течение одногодичного исследования [23].

Имеются публикации, свидетельствующие об эффективном применении указанных форм тобрамицина и в Российской Федерации [24, 25].

Тобрамицин-Гобби. Раствор тобрамицина показан для терапии инфекции дыхательных путей,

вызванной *P. aeruginosa* при муковисцидозе. Назначается пациентам в возрасте ≥ 6 лет в дозе 300 мг/5 мл два раза в сутки, курс – 28 дней. Проведена сравнительная оценка по спектру антибактериального действия лекарственных препаратов тобрамицина (растворы для ингаляций): Тобрамицин-Гобби («Гобби Новаг С.А.», Аргентина), Тоби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) («Кардинал Хелс Инк», США). В работе были использованы 75 клинических изолятов микроорганизмов из коллекции Государственного научного центра по антибиотикам и эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Показано, что лекарственные формы Тобрамицина-Гобби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) и Тоби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) идентичны по спектру антибактериального действия [26].

В отделении пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей раствор для ингаляций 60 мг/мл Тобрамицина-Гобби впервые был назначен в 2011–2012 гг. четырем детям (возраст 3–5 лет) с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Терапия включала в себя повторные курсы внутривенной антибактериальной терапии двумя препаратами: бета-лактамами и аминогликозидами (длительность 14 дней) в сочетании с ингаляциями раствора тобрамицина.

Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение терапии. Терапия раствором тобрамицина назначалась по общепринятой схеме: 28 дней – терапия, 28 дней – перерыв. Проведено шесть курсов терапии, то есть общий срок лечения составил 12 месяцев. Микробиологический мониторинг мокроты проводили после каждого курса терапии (каждые 56 дней). Один пациент прекратил терапию после второго курса из-за выраженного кашля, трое были пролечены в течение года с хорошей переносимостью препарата. Регулярный мониторинг мокроты показал, что эрадикация (отсутствие роста *P. aeruginosa* в образцах мокроты в течение 12 месяцев) достигнута у всех трех пациентов и длилась 27, 28 и 29 месяцев соответственно.

Заключение

Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлены различные формы ингаляционного тобрамицина, позволяющие успешно контролировать и лечить инфекцию *P. aeruginosa* при муковисцидозе. Длительная ингаляционная терапия антисинегнойными препаратами входит в Стандартные Европейским сообществом по муковисцидозу (ECFS – European Community Cystic Fibrosis) (пересмотр 2014 г.) [27], а также в Национальный консенсус по муковисцидозу (раздел «Антимикробная терапия») [28]. *

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М., 2014.
- Frederiksen B., Lanng S., Koch C., Høiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment // *Pediatr. Pulmonol.* 1996. Vol. 21. № 3. P. 153–158.
- 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. С. 79–87.
- Döring G., Conway S.P., Heijerman H.G. et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 4. P. 749–767.
- Hoiby N. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of pseudomonas aeruginosa precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. A survey // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl.* 1977. Vol. 262. P. 1–96.
- Ballmann M., Rabsch P., von der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV₁ and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis // *Thorax.* 1998. Vol. 53. № 9. P. 732–737.
- Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients // *J. Cyst. Fibros.* 2003. Vol. 2. № 1. P. 29–34.

ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

Тобрамицин

Раствор для ингаляций для пациентов
с муковисцидозом

Препарат первого выбора в отношении Псевдомонас aeruginosa.
Замедляет прогрессирование нарушений легочной функции у пациентов

С МУКОВИСЦИДОЗОМ,
начиная с шестилетнего возраста¹.

Вместе в будущее!

Здоровье



Достижения



Мир семьи



Пришестствия



Мечты



Успех



Качество, соответствующее
международным стандартам



GENFA MEDICA S.A.
High Quality Essential Medicinal Products



по медицинскому применению препарата

ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

(TOBRAMYCIN-GOBBI)*

Торговое название препарата: ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

МНН: тобрамицин

Лекарственная форма: раствор для ингаляций

Состав:

на 1 мл:

активное вещество: тобрамицин 60 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид, серная кислота или натрия гидроксид, вода для инъекций.

Фармакологические свойства

Препарат является антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов, продуцируемых актиномицетом *Streptomyces tenebrarius*.

Фармакодинамика

Блокирует 30S субъединицу рибосом и тормозит синтез белка (бактериостатическое действие). В более высоких концентрациях нарушает функцию цитоплазматических мембран, вызывая гибель клетки.

Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов:

Pseudomonas aeruginosa, а также в отношении *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*; в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в т.ч. устойчивых к пенициллинам, цефалоспорином), некоторых штаммов *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*

Показания к применению

Инфекции дыхательных путей, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к др. аминогликозидам), детский возраст (до 6 лет), тяжелые нарушения функции почек (содержание креатинина более 2 мкг/мл).

Способ применения и дозы

Ингаляционно около 15 минут, с использованием небулайзера, сидя или стоя в вертикальном положении. Взрослым и детям старше 6 лет по 300 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней. Интервал между введениями должен составлять около 12 часов, но не менее 6 часов. После завершения курса делают перерыв на 28 дней и проводят следующий курс по описанной выше схеме. Данная лекарственная форма препарата не предназначена для внутримышечного и внутривенного введения.

Указания по проведению ингаляции

Ампулу с препаратом открывают и ее содержимое помещают в камеру небулайзера. Перед началом ингаляции необходимо проверить правильность функционирования небулайзера и воздушного компрессора. Ингаляцию продолжают до тех пор, пока не израсходуется весь препарат. Для обеспечения дыхания через рот рекомендуется использовать носовую прищепку. Поток препарата должен быть устойчивым и ровным.

Для правильного проведения ингаляции рекомендуется ознакомиться с инструкцией по эксплуатации небулайзера.

Форма выпуска

Раствор для ингаляций 60 мг/мл.

По 5 мл (300 мг действующего вещества) препарата в ампулы из полиэтилена низкой плотности вместимостью 5 мл.

По 4 ампулы помещают в пакет из ламинированной фольги.

По 28 ампул (7 пакетов) или 56 ампул (14 пакетов) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек:

Для правильного проведения ингаляции рекомендуется ознакомиться с инструкцией по эксплуатации небулайзера.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту.

Производитель

Генфа Медика С.А., Швейцария, произведено Гобби Новаг С.А., Аргентина

Представительство в России:

Генфа Медика С.А., Швейцария:

119421, Москва, Ленинский пр., д. 99

Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

*Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата ТОБРАМИЦИН-ГОББИ (TOBRAMYCIN-GOBBI)

¹Flume PA, O Sullivan BP, Robinson, KA, et. Al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Cm Care Med. 2007; 176:957-969



8. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2002. Vol. 34. № 2. P. 277–287.
9. Rosenfeld M., Ramsey B.W., Gibson R.L. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003. Vol. 9. № 6. P. 492–497.
10. Frederiksen B., Koch C., Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with Pseudomonas aeruginosa postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 1997. Vol. 23. № 5. P. 330–335.
11. Flume P.A., Mogayzel P.J. Jr., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 180. № 9. P. 802–808.
12. Wainwright C.E., Quittner A.L., Geller D.E. et al. Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and P. aeruginosa // *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10. № 4. P. 234–242.
13. Elborn J.S., Hodson M., Bertram C. Implementation of European standards of care for cystic fibrosis – provision of care // *J. Cyst. Fibros.* 2009. Vol. 8. № 5. P. 348–355.
14. Mogayzel P.J. Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 7. P. 680–689.
15. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial // *Thorax.* 2010. Vol. 65. № 4. P. 286–291.
16. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011. Vol. 165. № 9. P. 847–856.
17. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols // *Thorax.* 2012. Vol. 67. № 10. P. 853–859.
18. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* 2013. Vol. 12. № 1. P. 29–34.
19. Konstan M.W., Geller D.E., Minić P. et al. Tobramycin inhalation powder for P. aeruginosa infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. Vol. 46. № 3. P. 230–238.
20. 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. Vol. 10. № 1. P. 54–61.
21. Lenoir G., Antypkin Y.G., Miano A. et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with Pseudomonas aeruginosa // *Paediatr. Drugs.* 2007. Vol. 9. Suppl. 1. P. 11–20.
22. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Paediatr. Drugs.* 2007. Vol. 9. Suppl. 1. P. 21–31.
23. Mazurek H., Chiron R., Kucerova T. et al. Long-term efficacy and safety of aerosolized tobramycin 300mg/4ml in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2014. Vol. 49. № 11. P. 1076–1089.
24. Красовский С.А. Успешное применение порошковой формы тобрамицина у взрослого больного муковисцидозом // *Пульмонология.* 2013. № 5. С. 107–111.
25. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Лазарева А.В. и др. Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом // *Вопросы современной педиатрии.* 2014. Т. 13. № 1. С. 66–73.
26. Писарев В.В. Сравнение антибактериальной активности ингаляционных форм препаратов тобрамицина // *Антибиотики и химиотерапия.* 2013. Т. 58. № 3–4.
27. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines // *J. Cyst. Fibros.* 2014. Vol. 13. Suppl. 1. P. S23–S42.
28. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия» // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014. Т. 93. № 4. С. 107–123.

Modern Opportunities for Controlling Pseudomonas Infection under Cystic Fibrosis

Yu.V. Gorinova, O.I. Simonova

Scientific Center of Children's Health under the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Yuliya Viktorovna Gorinova, ygorinova@yandex.ru

Pseudomonas aeruginosa is the most common pathogen that causes chronic infection during cystic fibrosis. Eradication of P. aeruginosa is considered as a standard therapy worldwide. Meanwhile, an issue about effective therapeutic regimens remains debatable. Currently, different aerosol formulations containing tobramycin are available on the Russian pharmaceutical market allowing for successful control and treatment of P. aeruginosa infection during cystic fibrosis. It was confirmed that administration of tobramycin improves pulmonary function, reduces amount of inoculum strains of P. aeruginosa, decreases number of hospital admissions as well as lowers administration of other antibiotics.

Key words: cystic fibrosis, Pseudomonas aeruginosa, tobramycin

недуга