

Е.Л.Амелина, С.А.Красовский

Ингаляционный тобрамицин в лечении хронической синегнойной инфекции при муковисцидозе

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

E.L.Amelina, S.A.Krasovsky

Tobramycin inhalations in therapy of chronic infection *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis

Key words: cystic fibrosis, aerosol, inhaled antibiotic, tobramycin.

Ключевые слова: муковисцидоз, аэрозоль, ингаляционный антибиотик, тобрамицин.

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание, системная экзокринопатия, вызванная мутацией и последующей дисфункцией гена и белка МВТР (трансмембранного регулятора МВ). Клинически проявляется поражением дыхательной системы, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, холестатическими осложнениями, а также снижением репродуктивной функции.

Нарушение работы хлорного канала в апикальной мембране эпителиальных клеток бронхов приводит к снижению объема бронхиального секрета, что в свою очередь вызывает ухудшение дренажа и очистки бронхиального дерева от вдыхаемых микроорганизмов [1]. В очаг инфекции устремляются нейтрофилы, развивается рецидивирующее или хроническое нейтрофильное воспаление, поражающее дыхательные пути (ДП) больного МВ уже в раннем детстве [2–4]. Хроническое инфицирование ДП *Pseudomonas aeruginosa* приводит к развитию дыхательной недостаточности и является самой частой причиной смерти при МВ. Два 10-летия назад 50 % больных МВ погибали в течение 5 лет хронического инфицирования ДП синегнойной палочкой, но активная антибактериальная терапия кардинально изменила прогноз при МВ [5].

Важную часть лечения больных МВ с хронической инфекцией *P. aeruginosa* составляет базисная терапия ингаляционными антибиотиками. Непосредственная доставка антибактериальных препаратов в ДП имеет очевидные преимущества — достижение высокой концентрации действующего вещества в месте инфекции и уменьшение риска системного побочного действия [6, 7]. Внедрение в практику в конце 1990-х годов ингаляционной формы тобрамицина позволило существенно изменить течение болезни и улучшить прогноз у больных МВ.

Характеристики ингаляционных форм тобрамицина

Тобрамицин — антибиотик из группы аминогликозидов — широко используется для подавления *P. aeruginosa* у больных МВ. Тобрамицин, предназначенный для внутривенного введения, до появления ингаляционной формы разбавлялся физиологическим раствором и использовался в ингаляциях через небулайзер.

В настоящее время в центрах МВ всего мира широко применяются 3 препарата тобрамицина, специально предназначенного для ингаляций: это тобрамицин — раствор для ингаляций (Тр) Брамитоб (Кьези Фармацевтичи С.п.А., Парма, Италия), Тоби® и тобрамицин в виде порошка (Тп) — Тоби® Подхалер® (Новартис Фарма АГ, Базель, Швейцария). Все эти препараты предназначены для базисной терапии взрослых и детей с МВ и подтвержденным инфицированием *P. aeruginosa*. Все препараты зарегистрированы в Российской Федерации.

Первая появившаяся ингаляционная форма тобрамицина Тр — Тоби® (Новартис Фарма АГ, Базель, Швейцария), содержит 300 мг тобрамицина в 5 мл физиологического раствора. Брамитоб, появившийся в Италии в 2006 г., а впоследствии и в других европейских странах, содержит 300 мг тобрамицина в 4 мл 0,45%-ного раствора хлорида натрия, не содержащего консервант. Тп — Тоби® Подхалер® — капсулы с порошком для ингаляций, 28 мг. Частицы, содержащие активное вещество (ПульмоСферы), упакованы в капсулы и распыляются из портативного порошкового ингалятора Т-326.

Эффективность ингаляционного тобрамицина (Тоби®, Брамитоб, Тоби® Подхалер®) при лечении больных МВ, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, была оценена в ряде краткосрочных и длительных клинических исследований для растворов [9–14] и порошковой формы [15, 16]. В краткосрочных

исследованиях больные ингалировали 300 мг тобрамицина в виде раствора для ингаляций через небулайзер или сухой порошок тобрамицина непрерывно в течение 28 дней [9–11] в дозе 112 мг 2 раза в сутки. В длительных исследованиях 28-дневные курсы лечения чередовались с 28 днями перерыва, составив в общей сложности 24 нед. [12, 13, 15, 16]. Одно из самых продолжительных исследований ингаляционного тобрамицина – по препарату Брамитоб, в результате которого показано эффективное улучшение и поддержание функции легких и хороший профиль переносимости в течение 56 нед.: 8 нед. длилось СТ-03 и 48 нед. – исследование СТ-03 *extension* (28-дневные курсы лечения чередовались с 28 днями перерыва) [25].

Клиническая эффективность

При хроническом инфицировании нижних ДП синегнойной палочкой появляются штаммы, образующие слизистые колонии, рост патогенного микроорганизма происходит в виде биопленочных макроколоний, и достичь эрадикации становится все труднее [8]. Поэтому критериями эффективности ингаляционной антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции являются улучшение показателей респираторной функции, уменьшение степени колонизации возбудителя в мокроте, снижение числа обострений хронической респираторной инфекции.

Респираторная функция

Показатели респираторной функции, и в первую очередь – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), является наиболее достоверным индикатором тяжести заболевания и фактором риска смерти больного МВ [20, 21]. Во всех исследованиях,

посвященных оценке клинической эффективности ингаляционного тобрамицина, имело место достоверное улучшение показателей легочной функции.

В краткосрочных исследованиях Тр (Брамитоб, Тоби®) увеличение ОФВ₁ по сравнению с плацебо составило 6–14 %. Наилучший результат был отмечен в исследовании *G.Lenoir et al.* при использовании Брамитооба [10], что может быть связано с тем, что у 20 % пациентов, включенных в исследование, имело место не хроническое, а первое или периодическое инфицирование ДП синегнойной палочкой, лучше поддающееся антибактериальной терапии (см. таблицу). В результате длительных клинических исследований Тр был также достигнут достоверный прирост ОФВ₁ в группе лечения – от 6 до 12 %. Значимое улучшение функциональных показателей наступало уже на 2-й неделе лечения и сохранялось в течение всего периода долгосрочной (до 96 нед.) интермиттирующей терапии [14, 15, 18].

При исследовании Тп (Тоби® Подхалер®) проведено 2 длительных клинических исследования (3 курса по 28 дней с 28-дневным интервалом) – EVOLVE и EAGER.

В исследование EVOLVE [16] были включены больные МВ, ранее не получавшие лечение ингаляционным тобрамицином. В 1-м 28-дневном курсе проводилось плацебо-контролируемое исследование. Однако в связи со значительным приростом ОФВ₁ в основной группе (13,3 %_{долж.}) дизайн исследования был изменен. В дальнейшем исследование проводилось в соответствии с дизайном открытого перекрестного исследования, при котором пациенты группы плацебо также ингалировали исследуемый препарат. После перевода группы плацебо на активную терапию был отмечен аналогичный прирост ОФВ₁, что подтвердило эффективность исследуемого препарата. Второе многоцентровое открытое рандомизированное исследование EAGER [15]

Таблица
Влияние терапии ингаляционным тобрамицином на показатели респираторной функции и обсемененность мокроты *P. aeruginosa*: результаты рандомизированных исследований

Исследование	Препарат	Доза, мг	n	ОФВ ₁ , % _{долж.}	Динамика показателей во время исследования	
					ОФВ ₁ , % _{долж.}	Степень колонизации <i>P. aeruginosa</i> , log ₁₀ КОЕ / г
<i>B.W.Ramsey et al.</i> [9]	Тоби	600 × 3	36	55	+3,7*	-2,1*
	Плацебо		33	60	-6,0	-0,2
<i>G.Lenoir et al.</i> [10]	Брамитоб	300 × 2	29	58	+16,1**	-
	Плацебо		30	60	+2,5	-
<i>M.E.Hodson et al.</i> [11]	Тоби	300 × 2	53	55	+6,7***	-0,9
	Колистин	80 × 2	62	59	+0,4	-0,6
<i>B.W.Ramsey et al.</i> [12]	Тоби	300 × 2	258	50	+10,0*	-0,8*
	Плацебо		262	51	-2,0	+0,3
<i>A.Chuchalin et al.</i> [13]	Брамитоб	300 × 2	161	61	+6,8*	-1,0
	Плацебо		86	64	+0,8	NA
<i>M.Konstan et al.</i> , EVOLVE [16]	Тоби® Подхалер®	112 × 2	46	55	+14,0*	-2,61*
	Плацебо		49	59	+0,7	-0,43
<i>M.Konstan et al.</i> , EAGER [15]	Тоби® Подхалер®	112 × 2	308	53	+2,8	-1,6
	Тоби	300 × 2	209	53	+3,6	-0,92

Примечание: КОЕ – колониеобразующие единицы; * – $p \leq 0,001$ vs плацебо; ** – $p \leq 0,005$ vs плацебо; *** – $p \leq 0,05$ vs плацебо или колистина.

($n = 553$) имело целью сравнить эффективность Тп (4 капсулы по 28 мг 2 раза в день и Тр 300 мг / 5 мл 2 раза в день). Больные, включенные в исследование, получали ингаляционный тобрамицин ранее. Динамика $ОФВ_1$ во время исследования – повышение $ОФВ_1$ по сравнению с исходным уровнем во время лечебных курсов ингаляционным тобрамицином и снижение бронхиальной проходимости во время перерывов – были сопоставимы в обеих группах.

Микробиология

Все исследования продемонстрировали понижение степени обсемененности мокроты больных МВ синегнойной палочкой в группах, получавших ингаляционный тобрамицин по сравнению с плацебо. Этот эффект отмечен и при краткосрочных [9, 11], и при длительных [12, 13] курсах лечения. После 3 циклов лечения было отмечено понижение обсемененности мокроты на 0,8 и 1,0 \log_{10} КОЕ / г [12, 13]. После 4 и 20 нед. исследования Брамитоба у 31 и 33 % больных были получены результаты анализа мокроты, свободной от колоний *P. aeruginosa* в группе лечения [13]. Кроме того, лабораторные исследования продемонстрировали способность тобрамицина понижать вирулентность биофильмообразующей *P. aeruginosa* в культуре клеток ДП, пораженных МВ [23]. В исследовании EVOLVE при терапии Тп понизилась степень колонизации мокроты синегнойной палочкой на 2,61 \log_{10} КОЕ / г по сравнению с 0,43 \log_{10} КОЕ / г в группе плацебо для мукоидных штаммов и на 1,91 и 0,15 \log_{10} КОЕ / г соответственно – для немучоидных штаммов. В исследовании EAGER степень колонизации синегнойной палочкой заметно уменьшилась в конце 3-го курса ингаляции сухой пудры тобрамицина ($-1,6 \log_{10}$ КОЕ / г по сравнению с $-0,92 \log_{10}$ КОЕ / г при ингаляции раствора для мукоидных штаммов и $-1,77 \log_{10}$ КОЕ / г по сравнению с $-0,73 \log_{10}$ КОЕ / г – для немучоидных штаммов). При этом число больных МВ, в мокроте которых синегнойная палочка к концу исследования не высевалась, было невелико в обеих группах (11,6 % – в группе Тп и 9,9 % – в группе Тр) [16].

В исследовании EAGER минимальные ингибирующие концентрации тобрамицина достоверно не менялась во время лечения и не различалась между группами Тп и Тр [15]. В исследовании EVOLVE, напротив, отмечена тенденция к росту числа штаммов, резистентных к тобрамицину *in vitro*, которая, однако, не достигла статистической значимости по сравнению с исходным уровнем. Интересно отметить, что в группе плацебо были аналогичные тенденции [16].

Ни в одном исследовании на фоне терапии ингаляционным тобрамицином не отмечен рост других возбудителей, характерных для МВ, таких как *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Alcaligenes xylosoxidans*. Увеличение в мокроте степени колонизации *Aspergillus spp.* не сопровождалось клиническими проявлениями аспергиллеза (грибковая пневмония, аллергический бронхолегочный аспер-

гиллез) и ростом назначения противогрибковых препаратов.

Частота обострений

Применение ингаляционного Тр приводит к сокращению частоты обострений хронической респираторной инфекции у больных МВ. Это отмечено при ингаляции Тр при краткосрочной (3 % и 20 % соответственно, $p = 0,06$) [9] и при долгосрочной прерывистой терапии (40 % и 51 % соответственно, $p = 0,09$) [13]. При этом сокращается прием других антибиотиков в группах пациентов, принимающих Тоби® и Брамитоб [12, 13]. Доля больных, нуждающихся во внутривенной противосинегнойной терапии, сокращалась на 20–25 % по сравнению с плацебо на фоне ингаляционного Тр [12, 13]. Использование таблетированных фторхинолонов было также уменьшено примерно на 33 % [18]. У пациентов, получавших ингаляционный тобрамицин, отмечалось понижение потребности в других антибиотиках на 19 % по сравнению с обычной терапией [24]. Ингаляционный Тр сокращал частоту и сроки госпитализации больных МВ [12, 13]. При исследовании 24-недельной прерывистой терапии Брамитоб значительно сокращал частоту госпитализаций по сравнению с плацебо – 19 % и 37 % соответственно ($p = 0,002$).

В исследовании EVOLVE (Тп во время 1-го плацебо-контролируемого курса) доля больных, получавших другие противосинегнойные антибиотики, была достоверно ниже в группе лечения, чем в группе плацебо (13 % и 18 % соответственно). При этом в группе лечения за 28 дней госпитализаций не было, тогда как в группе плацебо 12,2 % больных были госпитализированы. В исследовании EAGER группы Тп и Тр не имели достоверных различий в назначении других противосинегнойных антибиотиков (64,9 % и 54,5 % соответственно), так же, как и число госпитализаций (24,4 % и 22,0 %).

Оценка безопасности

В исследованиях Тр продемонстрирована хорошая переносимость обеих лекарственных форм. В отличие от парентеральных, ингаляционные формы тобрамицина не обладают нефро- или ототоксичностью. Не было отмечено повышения уровня креатинина или ухудшения результатов аудиометрии по сравнению с плацебо при терапии любым из этих препаратов [12, 13, 17, 18]. В частности, в исследовании *A. Chuchalin et al.* продемонстрирован очень высокий профиль безопасности по препарату Брамитоб: только у 1 пациента из 161 возникла побочная реакция в виде бронхоспазма [14]. Это объясняется тем, что ингаляционная форма обеспечивает низкий уровень концентрации тобрамицина в плазме крови после ингаляции (< 1 мг / л), что значительно ниже, чем концентрация, вызывающая системное токсическое действие (> 10 – 12 мг / л) [19].

Частота побочных эффектов при использовании Тп превышает аналогичные показатели Тр (Тоби®).

Больные, ингаляровавшие Тп, чаще всего жаловались на кашель (13,0 % и 48,4 % в исследованиях EVOLVE и EAGER соответственно), также отмечено обострение хронической респираторной патологии (11,0 % и 33,8 % соответственно).

В исследовании EAGER в группе больных, получавших Тп, по сравнению с группой Тр чаще отмечался кашель (48,4 % и 31,1 % соответственно), дисфония (13,6 % и 3,8 %) [15].

Число тяжелых побочных эффектов не различалось в группе Тп и Тр. В исследовании EVOLVE [16] зарегистрирован 1 смертельный исход в группе плацебо, связанный с прогрессированием легочной патологии, а в исследовании EAGER – 3 смертельных исхода, не связанных с исследуемым препаратом, все в группе Тп. Следует отметить тенденцию к ослаблению нежелательных реакций ингаляционного тобрамицина с течением времени: число побочных эффектов в обеих группах было максимальным при 1-м 28-дневном курсе и уменьшалось при последующих курсах [15].

Большее число побочных эффектов (кашель, дисфония, нарушение вкуса) в группах Тп могут быть связаны как с молекулой вещества-носителя, так и с раздражающим воздействием большой дозы антибиотика, доставляемой в ДП за короткое время.

Обсуждение

Исследования, проводившиеся в течение последних 15 лет, доказали эффективность ингаляционного тобрамицина в лечении больных МВ, инфицированных синегнойной палочкой. При терапии препаратами Брамитоб, Тоби®, Тоби® Подхалер® достоверно улучшаются бронхиальная проходимость, понижается степень колонизации синегнойной палочкой, число обострений, курсов других противосинегнойных препаратов, а также потребность в госпитализации у больных МВ.

Значимость достигнутого клинического эффекта определяется тем, что степень бронхиальной обструкции, выраженная ОФВ₁, является самым достоверным фактором риска смерти при МВ [21]. Госпитализация оказывает прямое воздействие на качество жизни, условия работы и учебы больных, а также является наиболее дорогостоящим компонентом терапии в этой группе пациентов [22].

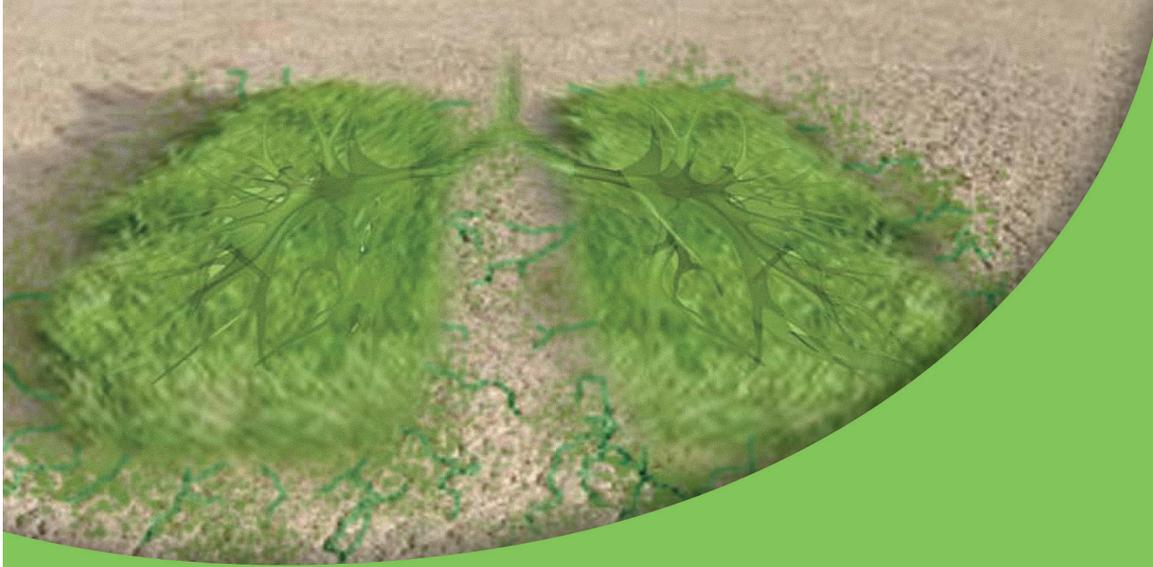
В России накоплен большой клинический опыт длительного применения ингаляционного Тр (Брамитоб и Тоби®). Сопоставимая эффективность обоих препаратов установлена в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Брамитоб по сравнению с Тоби® содержит 300 мг тобрамицина в меньшем объеме – 4 мл и 5 мл соответственно. Это сокращает время ингаляции и увеличивает приверженность больного лечению. Кроме того, по данным M. Govoni et al. применение препарата Брамитоб в сочетании с определенным видом ингалятора *Pari eFlow Rapid* приводит к уменьшению времени ингаляции практически вдвое [26].

В 2012 г. в России зарегистрирована новая лекарственная форма тобрамицина – сухая пудра. Приме-

нение порошкового ингалятора занимает гораздо меньше времени у больного, устраняет необходимость обработки ингалятора. В то же время при исследовании порошкового ингалятора отмечено значительно большее число таких побочных эффектов, как кашель, дисфония, нарушение вкуса. Имеются также определенные сдерживающие факторы для эффективного использования порошкового ингалятора, связанные с тем, что при его применении существует зависимость от инспираторного потока у пациента, поэтому назначение данного вида ингалятора имеет ряд ограничений у детей, ослабленных и пожилых людей [27, 28]. Необходимы дальнейшие исследования и клинические наблюдения для определения места различных форм ингаляционного тобрамицина в базисной терапии больных МВ.

Литература

1. Boucher R.C. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 146–158.
2. Hoiby N., Krogh Johansen H., Moser C. et al. Pseudomonas aeruginosa and the in vitro and in vivo biofilm mode of growth. *Microbes Infect.* 2001; 3: 23–35.
3. Armstrong D.S., Grimwood K., Carzino R. et al. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *Br. Med. J.* 1995; 310: 1571–1572.
4. Armstrong D.S., Hook S.M., Jansen K.M. et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr. Pulmon.* 2005; 40: 500–510.
5. Hansen C.R., Pressler T., Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: 523–530.
6. Cooney G.F., Lum B.L., Tomaselli M., Fiel S.B. Absolute bioavailability and absorption characteristics of aerosolized tobramycin in adults with cystic fibrosis. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34: 255–259.
7. 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.
8. Jelsbak L., Johansen H.K., Frost A.L. et al. Molecular epidemiology and dynamics of Pseudomonas aeruginosa populations in lungs of cystic fibrosis patients. *Infect. and Immun.* 2007; 75: 2214–2224.
9. Ramsey B.W., Dorkin H.L., Eisenberg J.D. et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1740–1746.
10. 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. *Pediatr. Drugs* 2007; 9: 11–20.
11. 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.
12. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
13. Chuchalin A., Gyurkovics K., Bartnicka M.T. 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. *Pediatr. Drugs* 2007; 9: 21–31.



БРАМИТОБ
тобрамицин

БРАМИТОБ: обоснованный выбор для терапии больных МВ



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Тобрамицин, раствор для ингаляций, является «золотым стандартом» в лечении муковисцидоза (характеризуется самым высоким классом рекомендаций в американских и европейских руководствах)^{1,2}

**Брамитоб обладает стойким эффектом в лечении хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*²
Улучшает качество жизни³**

1. Flume P. A., O'Sullivan B. P., Robinson K. A. et al, Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J Respir Crit Care Med 2007; 176: 957-969. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al, Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. Journal of Cystic Fibrosis 2009; 8: 295-315
2. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al, Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. Journal of Cystic Fibrosis 2009; 8: 295-315
3. Chuchalin A., Gyurkovics K., Bartnicka M.T. 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. Pediatr. Drugs 2007; 9: 21-31



People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»

107113 Москва, ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 19 (фактический адрес)
127055 Москва, ул. Лесная, 43 (юридический адрес)
Тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ЛСР-003882/08

14. Geller D.E., Konstan M.W., Smith J. et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 307–313.
15. Konstan M.W., Flume P.A., Keppler 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.
16. Konstan M., Geller D.E., Minic P. et al. Tobramycin inhalation powder for *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46: 230–238.
17. Moss R.B. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest* 2001; 120: 107S–113S.
18. Moss R.B. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55–63.
19. AHFS drug information 2006. Tobramycin sulfate. http://www.ashp.org/ahfs/first_rel/Revised-tobramycin_oct2006.pdf [accessed 1 Nov 2007].
20. Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1187–1191.
21. Ramsey B.W., Boat T.F. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis: summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J. Pediatr.* 1994; 124: 177–192.
22. Iles R., Legh-Smith J., Drummond M. et al. Economic evaluation of Tobramycin nebuliser solution in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2: 120–128.
23. Anderson G.G., Moreau-Marquis S., Stanton B.A., O'Toole G.A. In vitro analysis of tobramycin-treated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on cystic fibrosis-derived airway epithelial cells. *Infect. and Immun.* 2008; 76: 1423–1433.
24. Murphy T.D., Anbar R.D., Lester L.A. et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 38: 314–320.
25. Mazurek H., Chiron R., Varoli G. et al. Efficacy on lung function and safety of multiple courses of tobramycin 300 mg / 4 ml nebuliser solution (Bramitob®) in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: Results from a 48-week extension phase. In: Poster presented on 35th ECFS Conference, Dublin, Ireland, June 2012.
26. Govoni M., Poli G., Cicirello H. et al. Pharmacokinetics of tobramycin nebulizer solution 300 mg / 4 ml (Bramitob®) administered by Pari eFlow® Rapid vs Pari LC® Plus nebulizer in cystic fibrosis patients. *Pulmon. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (2): 249–255.
27. Engel T., Heinig J.H., Madsen F., Nikander K. Peak inspiratory flow and inspiratory vital capacity of patients with asthma measured with and without a new dry-powder inhaler device (Turbuhaler®). *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 1037–1041. Online Resources.
28. Tiddens H.A., Geller D.E., Challoner P. et al. Effect of dry powder inhaler resistance on the inspiratory flow rates and volumes of cystic fibrosis patients of six years and older. *J. Aerosol. Med.* 2006; 19 (4): 456–465.

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru
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 14.10.13

© Амелина Е.Л., Красовский С.А., 2013

УДК [616.24-003.4-06:616.98:579.841.12]-085.032.23