

Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом

1 – ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН", Москва, РФ;

2 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, РФ;

3 – НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, РФ;

4 – Городская детская больница Св. Ольги, Санкт-Петербург, РФ;

5 – Medical Department Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy

N.I.Kapranov, N.Yu.Kashirskaya, A.M.Radionovich, E.L.Amelina, A.G.Chuchalin, T.E.Gembitskaya, A.G.Chermenskiy,
A.V.Orlov, G.Varoli, P.Monici Preti

Clinical importance of special aerosol formulation of tobramycin for treatment of chronic pulmonary disease in patients with cystic fibrosis

Summary

The aim of this study was to evaluate clinical efficacy and safety of highly concentrated inhaled solution of tobramycin (Bramitob[®], Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy) in patients with cystic fibrosis (CF). This was 24-wk multicenter international double-blind placebo-controlled randomized trial in parallel groups. In this study, 247 patients aged 6–45 yrs with *Pseudomonas aeruginosa* yielded in sputum and FEV₁ 40 % to 80 % pred. were randomized in 2 groups: those inhaling aerosol tobramycin (161 patients, mean age, 14.8 ± 5.7 yrs) or placebo (84 patients, mean age, 14.7 ± 6.6 yrs). Tobramycin 300 mg b.i.d. was given at the time of basic and antipseudomonal therapy. Efficacy criteria were as follows: lung ventilation parameters, sputum culture and yielding *P. aeruginosa*, rate of exacerbations of pulmonary disease, rate of hospitalisations, number of work-off or school-off days, number of courses of parenteral tobramycin and other antipseudomonal antibiotics, nutritional status (weight, BMI). Safety profile included serum creatinine level, audiometric test, vital signs (heart rate, blood pressure) and adverse events. To the end of the study, FEV₁ improved by 7 % in the tobramycin group and by 1 % in the placebo group ($p < 0.001$), FVC improved by 5.7 and 1.3 %, respectively ($p = 0.002$), and FEF_{25–75} improved by 8.8 % and 0.7 %, respectively ($p = 0.001$). Frequency of *P. aeruginosa* eradication differed significantly between the groups to the end of 4th and 20th weeks of the study (30.8 % vs. 14.3 %; $p = 0.011$, and 33.3 % vs. 16.5 %; $p = 0.024$, respectively). Exacerbations of pulmonary disease occurred in 39.8 % of tobramycin patients and in 51.2 % of placebo patients ($p = 0.09$). Hospital admission was required in 18.6 % and 36.9 % of patients, respectively ($p = 0.002$). Parenteral tobramycin was administered to 6.2 % and 16.7 % of patients, respectively ($p = 0.009$), other antipseudomonals were given in 55.9 % and 70.2 % of the patients, respectively ($p = 0.029$). Number of patients with missing work/school days due to exacerbation of pulmonary disease was 32.3 % in tobramycin group and 57.1 % in placebo group ($p < 0.001$). Serious adverse events related to treatment with tobramycin were not noted. In conclusion, long-term intermittent treatment with inhaled solution of tobramycin additionally to basic and antipseudomonal therapy in CF patients significantly improved lung ventilation and eradication of *P. aeruginosa*, decreased the rate of exacerbations of pulmonary disease, rate of hospitalisations, and numbers of antipseudomonal courses and missing work days. The treatment was well tolerated and could be recommended for CF patients with *P. aeruginosa* in culture.

Резюме

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности высококонцентрированного раствора тобрамицина для ингаляций (Брамитоб[®], Chiesi Farmaceutici S.p.A., Италия) у больных муковисцидозом (МВ) в 24-недельном мультицентровом, международном, двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с параллельными группами. 247 пациентов (6–45 лет), с высеvom *Pseudomonas aeruginosa* и объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) 40–80 %_{долж.}, были разделены на 2 группы – приема аэрозольной формы тобрамицина и солевого раствора плацебо: 161 пациент (средний возраст – 14,8 ± 5,7 года) и 84 пациента (средний возраст – 14,7 ± 6,6 года) соответственно. Тобрамицин (300 мг 2 раза в день) назначали дополнительно к базовой и другой антисинегнойной терапии. Критерии эффективности: ОФВ₁ (%_{долж.}), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %_{долж.}), средняя объемная скорость потока на участке между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}, %_{долж.}), динамика показателей микробиологического статуса (высев из мокроты и обсемененность *P. aeruginosa*), частота обострений бронхолегочного процесса, госпитализаций, количество пропущенных дней учебы / работы, парентеральных курсов тобрамицина и других антисинегнойных препаратов, динамика нутритивного статуса (вес, индекс массы тела). Профиль безопасности включал показатель сывороточного креатинина, аудиометрический тест, показатели витальных функций (частота сердечных сокращений, артериальное давление), а также побочные эффекты. К концу исследования прирост параметров функции внешнего дыхания (ФВД) в группе тобрамицина по сравнению с таковыми в группе плацебо составил: ОФВ₁ – 7 и 1 % ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – 5,7 и 1,3 % ($p = 0,002$), СОС_{25–75} – 8,8 и 0,7 % ($p = 0,001$). Различия в частоте эрадикации *P. aeruginosa* между группами тобрамицина и плацебо отмечались дважды – в конце 4-й и 20-й недель исследования: 30,8 и 14,3 % ($p = 0,011$), 33,3 и 16,5 % ($p = 0,024$). Обострения бронхолегочного процесса отмечались у 39,8 и 51,2 % пациентов в группах тобрамицина и плацебо ($p = 0,09$). В госпитализации нуждались 18,6 и 36,9 % пациентов ($p = 0,002$), в парентеральных курсах тобрамицина – 6,2 и 16,7 % пациентов ($p = 0,009$), других антисинегнойных антибиотиков – 55,9 и 70,2 % больных ($p = 0,029$). Количество пациентов, вынужденных не посещать место учебы / работы из-за обострения заболевания в группе приема тобрамицина составило 32,3 и 57,1 % ($p < 0,001$). Серьезные побочные эффекты, связанные с тобрамицином, не отмечались. Длительное интермиттирующее применение раствора тобрамицина для ингаляций в качестве дополнительной к базисной и другой

противосинегнойной терапии у больных МВ способствует достоверному улучшению параметров ФВД, уменьшению частоты высева *P. aeruginosa*, снижению числа госпитализаций и курсов антисинегнойной терапии, пропущенных рабочих дней. Терапия хорошо переносится и может быть рекомендована больным МВ с высевом *P. aeruginosa*.

Муковисцидоз (МВ) – наиболее распространенное аутосомно-рецессивное потенциально летальное наследственное заболевание у лиц белой расы. Прогноз заболевания в значительной степени зависит от хронической инфекции и воспаления дыхательных путей, являющегося ключевым признаком МВ. Причиной более 90 % летальных исходов при МВ является дыхательная недостаточность как следствие неуклонного ухудшения функции легких и хронической инфекции дыхательных путей. Сегодня среди возбудителей подобных инфекций у пациентов с МВ доминирует *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающая наибольшее поражение тканей и инактивирующая антипротеазы макроорганизма. Хроническая синегнойная инфекция добавляет к ежегодному снижению легочной функции 2 % и существенно снижает качество и продолжительность жизни данного контингента [1]. В течение последнего десятилетия разработаны консенсусы по лечебно-реабилитационным режимам, включая рациональную антибиотикотерапию, которые определенно улучшают течение и прогноз заболевания. Медиана продолжительности жизни больных МВ в развитых странах увеличилась с 14 лет в 1969 г. до > 32 лет в 2003 г. По данным *E. Kerem*, вероятность дожить до 40 лет у новорожденных с муковисцидозом в настоящее время составляет более 80 % [2].

Изначально дыхательные пути колонизирует *P. aeruginosa*, представленная немуккоидной формой и в целом чувствительная к специфичным антибиотикам, при этом формирование пробок в бронхиальном дереве и, следовательно, продукция мокроты часто минимальны. Соответственно ранняя терапия *P. aeruginosa* (сразу после ее колонизации) может способствовать длительному сохранению функцию легких, но, к сожалению, редко ведет к ее эрадикации [3, 4]. Как подчеркнул *S. Elborn*, главной задачей в настоящий момент является не эрадикация патогена, а улучшение или, по крайней мере, стабилизация функции внешнего дыхания [5].

Безусловно, в выборе антибиотика необходимо ориентироваться, в первую очередь, на чувствительность высеваемых штаммов. Но именно в таком подходе, по мнению *J. Govan* [6], скрываются проблемы идентификации и определения чувствительности множества штаммов, растущих в одной агарной сре-

де и в одной и той же чашке. Идентичные по морфологии и даже обладающие одинаковым генотипом штаммы могут представлять собой результат различных мутаций мукоидных и немуккоидных штаммов, а, следовательно, обладать различной чувствительностью к антибиотикам. Кроме того, ситуации различны: рост патогена может происходить в агарной среде в достаточной концентрации антибиотика или же в составе биофильма (при высокой плотности бактерий – > 100 млн на 1 мл мокроты), нивелирующего действие антибиотиков и защитных сил макроорганизма. Поэтому подход к антибактериальной терапии при МВ должен быть ориентирован не только и не столько на чувствительность к антибиотику *in vivo*, сколько на клиническую эффективность. Это диктует необходимость создания максимально возможной концентрации антибиотика в месте инфекции, что невозможно при парентеральном введении, но осуществимо при ингаляционном применении [7].

В 1998 г. в ходе плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования ингаляционного тобрамицина [8] было установлено достоверное сокращение периода от манифестации инфекции *P. aeruginosa* до конверсии в негативную респираторную культуру *P. aeruginosa*. Авторы полагают, что раннее назначение ингаляций тобрамицина может предотвратить развитие ее хронической формы. В ряде стран сочетание ингаляций тобрамицина с пероральным приемом ципрофлоксацина входит в стандарт лечения начальной или интермиттирующей колонизации, а также в поддерживающую терапию больных МВ с хроническим высевом *P. aeruginosa*. Обычно при первом высеве *P. aeruginosa* тобрамицин в ингаляциях в сочетании с фторхинолонами назначается на период длительностью от 3 недель до 3 месяцев [9–11]. В США в 2001 г. поддерживающую терапию ингаляционным тобрамицином получали более 60 % больных МВ, у которых высеивалась *P. aeruginosa*.

Ингаляционный путь введения обеспечивает доставку антибиотика в адекватной концентрации прямо в место инфекции и позволяет достигнуть бактерицидного эффекта, снижая до минимума токсическое действие антибиотика при системном применении. *Chiesi Farmaceutici S.p.A* разработана новая

Таблица 1
Расписание исследования

	Период включения (1–8-й дни)	1-й цикл		2-й цикл		3-й цикл	
		прием препарата	без препарата	прием препарата	без препарата	прием препарата	без препарата
Недели	1-я	0, 2, 4-я (последняя неделя приема препарата 1-го цикла)	8-я (последняя неделя без препарата 1-го цикла)	12-я	16-я	20-я	24-я
Визиты	1-й	2, 3, 4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й

бесконсервантная высококонцентрированная форма раствора тобрамицина для ингаляций Брамитоб[®], которая позволяет уменьшить время ингаляции и улучшить комплаенс больных благодаря небольшому количеству вещества.

Целью нашего мультицентрового исследования было изучение эффективности и безопасности нового высококонцентрированного раствора тобрамицина для ингаляций (300 мг в 4 мл 0,45%-ного раствора NaCl) у больных с МВ разных возрастных групп и инфекцией *P. aeruginosa*. В исследовании принимал участие 21 научно-исследовательский центр, включая Россию (4 центра), Венгрию (8 центров), Польшу (9 центров) и Италию.

Материалы и методы

По дизайну исследование было международным, мультицентровым, рандомизированным двойным слепым, плацебо-контролируемым, открытым с параллельными группами (табл. 1).

Исследование длительностью 24 недели состояло из 3 циклов по 8 недель: первые 4 недели (28 дней) каждого цикла – прием препарата и сопутствующая терапия, вторые 4 недели (28 дней) – только сопутствующая терапия. Подобный режим дозирования предполагает медленное развитие резистентности [4].

Кроме того, что в исследовании участвовали пациенты с верифицированным диагнозом МВ [12], к обязательным критериям включения относились: высев *P. aeruginosa*, возраст > 6 лет (включительно), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ≥ 40 %_{долж.} или ≤ 80 %_{долж.}; способность адекватно выполнять маневры при измерении ФВД и умение правильно пользоваться ингалятором.

Из исследования исключались больные с признаками нарушения функции почек (уровень креатинина в сыворотке – > 1,5 мг/дл), нарушением слуха (аудиометрия любого слухового прохода – > 20 дБ на частоте 25–8 000 Гц) и высевам из мокроты *Burkholderia cepacia*.

Родители больных детей и взрослые пациенты перед участием в исследовании подписывали информированное письменное согласие.

Все больные пользовались ингаляторами *Pari LC* и компрессорами *Pari-Boy* (*Pari*, *Starnberg*, Германия).

Во время исследования разрешался прием следующих препаратов: муколитиков, если они использовались в постоянной дозе в течение 4 недель до исследования и их прием в прежней дозе сохранялся на протяжении всего исследования; противовоспалительных средств (стероидных и нестероидных) при регулярном использовании (в режиме приема, указанного выше); ингаляционных агонистов β₂-адренорецепторов и метилксантинов при регулярном использовании (в режиме приема, указанном выше); короткие курсы (7–14 дней) парентерального (внутривенного или внутримышечного) приема тобрамицина в случае бронхолегочного обострения; противосинегнойные антибиотики, исключая аминогликозиды (АМГ), – по усмотрению исследователя; непротиво-

синегнойные антибиотики в случае высева других патогенов, требующих специфического лечения (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*).

Дизайн исследования не допускал применения более 2 курсов в 8-недельном периоде (длительностью 7–14 дней каждый) парентерального (внутривенного или внутримышечного) тобрамицина, АМГ в добавление к вышеперечисленному, любых антибиотиков для ингаляций.

В проведенном исследовании объективными показателями эффективности являлись: ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), средняя объемная скорость потока на участке 25–75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}), динамика микробиологических показателей – обсемененность (выраженная десятичным логарифмом суммы колониеобразующих единиц (КОЕ) *P. aeruginosa* на 1 г мокроты), МПК₉₀ (патоген считался резистентным при МПК₉₀ ≥ 16 мкг/мл), эрадикация, персистенция, суперинфекция, реинфекция *P. aeruginosa*, а также число госпитализаций за период исследования, количество обострений хронического бронхолегочного процесса, пропущенных рабочих дней в связи с обострением хронического бронхолегочного процесса, количество пациентов, нуждавшихся в парентеральных курсах тобрамицина, показатели нутритивного статуса – вес, индекс массы тела (ИМТ), клиническая симптоматика – выраженность одышки, кашля.

С целью изучения безопасности тобрамицина был исследован уровень сывороточного креатинина для оценки нефротоксичности, проводилась аудиометрия (метод двусторонней аудиометрии на частоте 250 и 8 000 Гц) в динамике. ЧСС, АД и возможные побочные реакции оценивали при каждом визите.

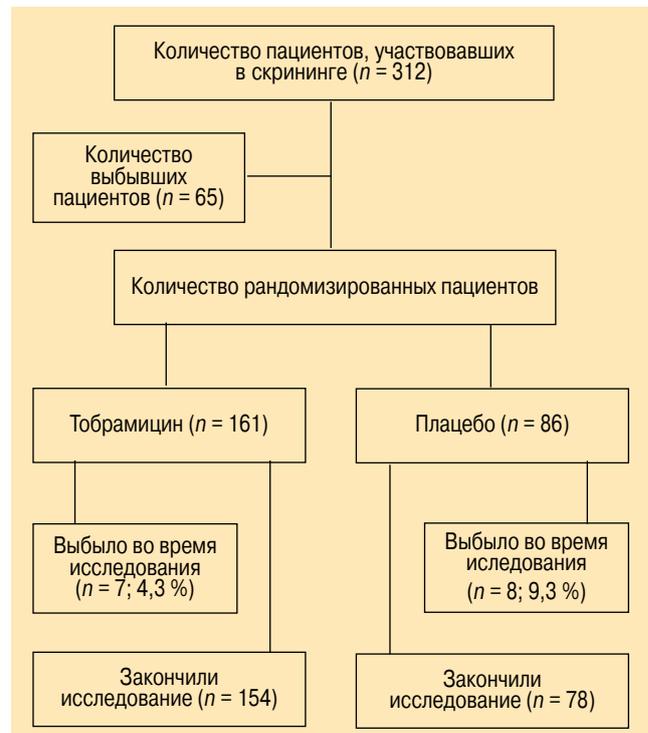


Рис. 1. Схема рандомизации пациентов

Таблица 2
Характеристика наблюдавшихся больных

Основные показатели	Тобрамицин (161 пациент)	Плацебо (84 пациента)
Мужчины, <i>n</i> (%)	89 (55,3)	46 (54,8)
Женщины, <i>n</i> (%)	72 (44,7)	38 (45,2)
Возраст, годы, среднее ± СО (минимальное – максимальное)	14,8 ± 5,7 (6,0–31,0)	14,7 ± 6,6 (6,0–45,0)
Вес, кг (среднее ± СО)	40,7 ± 14,8 (16,0–84,0)	39,9 ± 15,2 (15,2–72,0)
Рост, см (среднее ± СО)	151,7 ± 19,6 (107,0–188,0)	150,9 ± 19,4 (115,0–191,0)
ИМТ, кг/м ² (среднее ± СО)	16,9 ± 2,8 (11,8–24,3)	16,8 ± 2,9 (11,7–24,9)
Возраст установления диагноза, годы (среднее ± СО)	12,1 ± 5,6 (1,0–27,0)	11,8 ± 5,8 (1,0–27,0)
Вид колонизации <i>P. aeruginosa</i>		
хроническая, <i>n</i> (%)	145 (90,1)	68 (81,0)
первый высеv или интермиттирующая, <i>n</i> (%)	16 (9,9)	16 (19,0)
ОФВ ₁ , % _{долж.} (среднее ± СО)	60,7 ± 14,8 (31,4–95,1)	63,6 ± 15,0 (34,1–104,1)
Процент пациентов с недавним обострением, <i>n</i> (%)	11 (6,8)	5 (6,0)

Статистическая обработка данных

Показатели ФВД, число колониеобразующих единиц *P. aeruginosa* и минимальная ингибирующая концентрация для 90 % штаммов *P. aeruginosa*, клинические симптомы (одышка и кашель), уровень сывороточного креатинина рассчитывались в виде средних значений ± стандартное отклонение (СО) на каждой точке посещения при помощи стандартной описательной статистики как в группе приема тобрамицина, так и в группе плацебо. Разница между средними показателями каждой группы вычислялась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для выявления различий между группами тобрамицина и плацебо использовался метод ANCOVA, сравнивающий исходные данные групп (2-й визит) приема препарата и плацебо (в качестве ковариантов) с полученными данными во время каждого последующего визита. Ведущим показателем эффективности являлась разница между достигнутыми к 8-му визиту значениями ОФВ₁ в обеих группах. Разница между группами считалась достоверной при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) с соответствующим односторонним уровнем значимости *p*.

Тест χ^2 или точный тест Фишера использовались для сравнения в обеих группах числа госпитализированных больных и пациентов, нуждавшихся в парентеральных курсах тобрамицина и других антисинегнойных антибиотиков, а также больных с обострениями хронического бронхолегочного процесса, вынужденных пропустить рабочие и учебные дни по этой причине.

Качественные показатели микробиологических тестов (эрадикация, персистенция, суперинфекция, реинфекция) сравнивались между группами приема тобрамицина и плацебо с помощью χ^2 или точного теста Фишера в каждой точке.

В общей сложности было рандомизировано 247 пациентов (рис. 1).

Но из окончательной статистической обработки были исключены 2 больных в группе плацебо: 1 пациент отказался от участия в исследовании до приема препарата, другой – выбыл из проекта во время 3-го визита из-за побочного действия препарата.

Общая клиничко-функциональная характеристика всех рандомизированных пациентов, получивших не менее 1 дозы препарата, представлена в табл. 2.

Средняя продолжительность приема препарата в группе тобрамицина составила 168,5 ± 16,2 дня (32–192) и 166,4 ± 23,3 дня (35–206) в группе плацебо.

Результаты и обсуждение

Динамика ОФВ₁ в группе тобрамицина и плацебо приведена в табл. 3 и 4. В группе приема тобрамицина увеличение ОФВ₁ наблюдалось в первые 2 недели

Таблица 3
Показатели эффективности ОФВ₁ в изучаемых группах

	ОФВ ₁ , % _{долж.}	
	Тобрамицин	Плацебо
Исходное значение (0-я неделя, 2-й визит) – среднее (СО)	60,7 (14,8)	63,6 (15,0)
Конечная точка (8-й визит, 20-я неделя) – среднее (СО)	67,5 (21,0)	64,4 (20,5)
Анализ ковариантов		
Скорректированное среднее	68,5 (1,03)	62,27 (1,42)
Разница	6,38	
Односторонний 95%-ный ДИ	[3,48; +∞]	
Уровень значимости	<i>p</i> < 0,001	

Таблица 4
Динамика показателя ОФВ₁ в изучаемых группах, %

Неделя лечения	Тобрамицин (<i>n</i> = 161)	Плацебо (<i>n</i> = 84)	<i>p</i>
0-я неделя, среднее (СО)	60,7 (14,8)	63,6 (15,0)	*
2-я неделя	68,7 (18,3)	65,4 (17,8)	< 0,001
4-я неделя	68,5 (18,9)	64,1 (17,8)	< 0,001
8-я неделя	65,2 (19,9)	65,5 (18,9)	0,08
12-я неделя	67,6 (20,4)	66,0 (20,9)	0,003
16-я неделя	66,7 (21,1)	64,9 (20,5)	0,002
20-я неделя	67,7 (20,8)	65,1 (20,7)	< 0,001
24-я неделя	66,2 (20,7)	63,0 (20,5)	< 0,001

Примечание: межгрупповое сравнение проводилось по ANCOVA; * – статистическая значимость не выявлена.

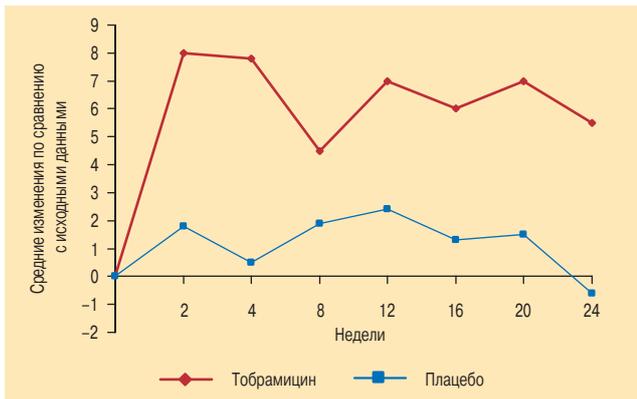


Рис. 2. Динамика ОФВ₁ в процессе наблюдения в группах тобрамицина и плацебо, % додж.

терапии и сохранялось выше исходных значений на протяжении всего исследования, включая периоды без приема препарата. Среднее повышение ОФВ₁ на 20-й неделе (8-й визит) по сравнению с ОФВ₁ на 0-й неделе (2-й визит) составило 7 %, что статистически значимо ($p < 0,001$) отличалось от группы плацебо (1 %). В каждой точке исследования показатель ОФВ₁ в группе тобрамицина, за исключением 8-го визита, был выше, чем в группе плацебо (рис. 2).

Что касается показателя ФЖЕЛ (% додж.) в основной группе, то, согласно полученным во время 8-го визита (20-я неделя) данным, он вырос на 5,9 % от исходного значения в отличие от группы плацебо, где увеличение составило лишь 1,3 % ($p = 0,022$) (табл. 5).

Динамика показателя СОС_{25-75%} была аналогичной: его прирост составил 8,8 % в основной группе и 0,7 % в группе сравнения ($p = 0,001$), как представлено в табл. 6.

Таблица 5
Динамика показателя ФЖЕЛ, % додж. (среднее ± СО)

Точка оценки	Тобрамицин (n = 161)	Плацебо (n = 84)
Исходное значение (2-й визит, 0-я неделя)	70,8 ± 13,8	73,6 ± 13,1
Заключительные данные (8-й визит, 20-я неделя)	76,7 ± 18,8*	74,9 ± 18,9
Изменения от исходного значения	5,9 ± 14,2	1,3 ± 13,3
95%-ный ДИ	3,7; 8,1	-1,6; 4,2
Пропущенные	0	0

Примечание: * – $p = 0,022$, согласно методу анализа ковариантов (ANCOVA).

Таблица 6
Динамика показателя СОС_{25-75%}, % (среднее ± СО)

Точка оценки	Тобрамицин (n = 161)	Плацебо (n = 84)
Исходное значение (2-й визит, 0-я неделя)	41,8 ± 23,7	43,99 ± 25,8
Заклучительное значение (8-й визит, 20-я неделя)	50,5 ± 30,2*	44,6 ± 29,0
Изменение от исходного значения	8,8 ± 17,3	0,7 ± 19,0
95%-ный ДИ	6,0; 11,5	-3,6; 4,2
Пропущенные	1	0

Примечание: * – $p = 0,001$, согласно методу анализа ковариантов (ANCOVA).

При микробиологическом исследовании мокроты степень обсемененности, как и МПК₉₀, оценивалась с помощью описательной стандартной статистики и анализа ковариантов (ANCOVA). Качественные показатели (эрадикация, персистенция, суперинфекция, реинфекция *P. aeruginosa*) суммировались и сравнивались в группах тобрамицина и плацебо с помощью качественных методов (χ^2 и / или точный тест Фишера). Результаты микробиологического исследования обеих групп представлены в табл. 7.

Через месяц после приема препарата в группе тобрамицина эрадикация *P. aeruginosa* была достигнута у 30,8 % больных, в то же время низкий процент эрадикации (в 14,3 % случаев) отмечался в группе плацебо ($p = 0,011$ между группами), где сохранялась персистенция синегнойной инфекции у 60,7 % больных и у 25 % пациентов отмечалась суперинфекция. В конце наблюдения была достигнута эрадикация у 33,3 % больных в группе приема тобрамицина (в группе плацебо – 16,5 %; $p = 0,024$).

Исследование динамики микробного пейзажа позволило отметить достоверно более высокую частоту отрицательного высева *P. aeruginosa* в группе приема тобрамицина в сравнении с группой плацебо в конце циклов приема препарата. Кроме того, нами отмечена тенденция к снижению обсемененности *P. aeruginosa*, не достигшая, однако, достоверности.

При анализе частоты обострений хронического бронхолегочного процесса среди пациентов обеих групп достоверные различия не выявлены: 64 (39,8 %) пациента в группе тобрамицина и 43 (51,2 %) больных в группе плацебо; $p = 0,09$ (табл. 8).

Длительное применение ингаляционной формы тобрамицина снижало частоту госпитализаций: количество пациентов, госпитализированных за время исследования хотя бы 1 раз, было достоверно ниже в группе тобрамицина (18,6 % vs. 36,9 %; $p = 0,002$), как показано в табл. 8.

Количество пациентов, пропустивших дни учебы / работы из-за обострения хронического бронхолегочного процесса, было достоверно ниже в группе приема тобрамицина, чем в группе плацебо: 32,3 и 57,1 % ($p < 0,001$). Потребность в парентеральных курсах тобрамицина возникла только у 10 (6,2 %) пациентов в группе тобрамицина, в то время как в группе плацебо – у 14 (16,7 %) больных ($p = 0,009$; табл. 8). Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении других противосинегнойных антибиотиков (табл. 8).

Клиническую симптоматику (одышка, кашель) оценивали по 4-балльным шкалам. В группе приема тобрамицина во время большинства визитов (за исключением 4, 5 и 9-го) отмечалось достоверно значимое снижение выраженности одышки по сравнению с группой плацебо, так же как и уменьшение кашля.

В процессе наблюдения показатель ИМТ был статистически выше в группе тобрамицина, чем в группе плацебо.

В течение исследования зафиксировано 1 315 побочных явлений у 216 пациентов (перенесших не менее 1 побочного эффекта) в обеих группах, что

Таблица 7
Динамика микробиологических показателей *P. aeruginosa* в группах тобрамицина и плацебо в течение исследования

Визит	Результаты посева мокроты	Тобрамицин (n = 161)	Плацебо (n = 84)
4-я неделя (конец приема препарата в 1-м цикле)	Эрадикация <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	49 (30,8)	12 (14,3)
	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	85 (53,5)	51 (60,7)
	Суперинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	25 (15,7)	21 (25,0)
	χ^2 -тест	p = 0,011	
8-я неделя ("перерыв" в приеме препарата в 1-м цикле)		n = 159	n = 83
	Эрадикация <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	23 (14,5)	10 (12,1)
	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	76 (47,8)	46 (55,4)
	Суперинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	38 (23,9)	22 (26,5)
	Реинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	20 (12,6)	4 (4,8)
	Не сдали посев, n (%)	2 (1,3)	1 (1,2)
Точный тест Фишера	p = 0,27		
20-я неделя (конец приема препарата в 3-м цикле)		n = 156	n = 79
	Эрадикация <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	52 (33,3)	13 (16,5)
	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	69 (44,2)	41 (51,9)
	Суперинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	25 (16,0)	21 (26,6)
	Реинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	7 (4,5)	2 (2,5)
	Не сдали посев, n (%)	3 (1,9)	2 (2,5)
Точный тест Фишера	p = 0,024		
24-я неделя (конец перерыва в приеме препарата в 3-м цикле)		n = 153	n = 78
	Эрадикация <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	38 (24,9)	17 (21,8)
	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	67 (43,8)	42 (53,8)
	Суперинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	27 (11,1)	14 (3,8)
	Не сдали посев, n (%)	4 (2,6)	2 (2,6)
	Точный тест Фишера	p = 0,44	
4-я неделя (конец приема препарата в 1-м цикле)	Эрадикация <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	49 (30,8)	12 (14,3)
	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	85 (53,5)	51 (60,7)
	Суперинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	25 (15,7)	21 (25,0)
	χ^2 -тест	p = 0,011	
8-я неделя (конец "перерыва" в приеме препарата в 1-м цикле)		n = 159	n = 83
	Эрадикация <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	23 (14,5)	10 (12,1)
	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	76 (47,8)	46 (55,4)
	Суперинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	38 (23,9)	22 (26,5)
	Реинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	20 (12,6)	4 (4,8)
	Не сдали посев, n (%)	2 (1,3)	1 (1,2)
Точный тест Фишера	p = 0,27		
20-я неделя (конец приема препарата в 3-м цикле)		n = 156	n = 79
	Эрадикация <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	52 (33,3)	13 (16,5)
	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	69 (44,2)	41 (51,9)
	Суперинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	25 (16,0)	21 (26,6)
	Реинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	7 (4,5)	2 (2,5)
	Не сдали посев, n (%)	3 (1,9)	2 (2,5)
Точный тест Фишера	p = 0,024		
24-я неделя (конец отмывочного периода в 3-м цикле)		n = 153	n = 78
	Эрадикация <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	38 (24,9)	17 (21,8)
	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	67 (43,8)	42 (53,8)
	Суперинфекция <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	27 (11,1)	14 (3,8)
	Не сдали посев, n (%)	4 (2,6)	2 (2,6)
	Точный тест Фишера	p = 0,44	

Таблица 8
Динамика показателей эффективности

Количество пациентов* (n)	Тобрамицин (n = 161)	Плацебо (n = 84)	p
Обострения хронического бронхолегочного процесса, n (%)	64 (39,8)	43 (51,2)	0,09*
Госпитализация, n (%)	30 (18,6)	31 (36,9)	0,002*
Парентеральные курсы тобрамицина, n (%)	10 (6,2)	14 (16,7)	0,009**
Курсы других противосинегнойных антибиотиков, n (%)	90 (55,9)	59 (70,2)	0,029**
Пропущенные дни учебы / работы	32,3 %	57,1 %	< 0,001*

Примечание: * – количество пациентов, у которых перечисленные показатели встречались хотя бы 1 раз во время исследования начиная со 2-го визита. * – χ^2 -тест; ** – вариационный анализ.

составило 87,8 % от общего количества больных и достоверно различалось между группами: 754 явления у 136 больных (84,5 %) в группе тобрамицина и 561 явление у 80 больных (94,1 %) в группе плацебо ($p = 0,028$). У 39 пациентов отмечены 47 серьезных побочных эффектов: у 15,9 % пациентов в группе тобрамицина и у 25,9 % – в группе плацебо.

По данным аудиометрии, снизилась костная проводимость билатерального характера у 1 пациента в группе тобрамицина и у 2 больных в группе плацебо.

У большинства пациентов уровень креатинина в сыворотке крови оставался в пределах нормы.

Заключение

Результаты проведенного исследования и клинического наблюдения позволяют сделать следующее заключение: длительное, интермиттирующее назначение тобрамицина в ингаляционной форме больным МВ и инфекцией *P. aeruginosa* способствует:

- быстрому, значительному и статистически значимому улучшению параметров функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75});
- статистически значимому снижению числа госпитализированных пациентов вследствие обострения хронического бронхолегочного процесса;
- достоверному уменьшению потребности в парентеральных курсах тобрамицина и других противосинегнойных антибиотиков;
- уменьшению в необходимости пропуска рабочих / учебных дней из-за обострений хронического бронхолегочного процесса;
- облегчению клинической симптоматики хронического бронхолегочного процесса в виде достоверного уменьшения интенсивности кашля и одышки;
- улучшению нутритивного статуса в виде повышения веса и ИМТ;
- эрадикации *P. aeruginosa* и существенному снижению плотности ее высева.

Таким образом, специальная аэрозольная форма тобрамицина хорошо переносится, не вызывает нефро- и ототоксичности или каких-либо других серьезных побочных эффектов и может быть рекомендована больным муковисцидозом, инфицированным *P. aeruginosa*.

Выражаем благодарность всем исследователям, принимавшим участие в данном проекте:

Л.А.Шабаловой, А.Ю.Воронковой – ГУ МГНЦ РАМН, Москва;
И.К.Ашеровой – Детская областная клиническая больница, г. Ярославль;

К. Gyurkovics – Pulmonology Hospital, Mosdos, Hungary;
H. Mazurek – Bronchiology and Cystic Fibrosis Department of National Research Institute for Tuberculosis and Lung Disease, Rabka, Poland;
M. Trawinska Bartnicka – Cystic Fibrosis Centre, Specialistic Mother and Child Care Centr, Gdansk, Poland;
D. Sands – Pediatric Department, Cystic Fibrosis Center of Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland.

Литература

1. Hodson M. Managing *P. aeruginosa* infection. In: Report of a Symposium held at the 28th European cystic fibrosis conference, Crete, 23rd June 2005. Supported by Chiron.
2. Kerem E. Early intervention in CF: When to start treatment and how to measure response? *Cyst. Fibros. Worldwide Newslett.* 2006; 8 (2): 10–14.
3. Gibson R.L., Burns J., Ramsey B. Pathophysiology & management of pulmonary infections in CF. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 918–951.
4. Doring G., Hoiby N., Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 67–91.
5. Elborn S. Report of a symposium held at the 28th European cystic fibrosis conference, Crete, 23rd June 2005. Supported by Chiron.
6. Govan J.R.W. Insights into cystic fibrosis microbiology from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. *J. cyst. fibros.* 2002; 1 (suppl. 2): S203–S208.
7. Govan J.R.W. Microbiological testing in cystic fibrosis: what it can and cannot tell us. In: Report of a symposium held at the 28th European cystic fibrosis conference, Crete, 23rd June 2005. Supported by Chiron.
8. Wiesemann H.G., Steinkamp G., Ratjen F. et al. Placebo controlled, double blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 88–92.
9. A comprehensive review of evidence-based approaches cystic fibrosis care. A CME/CE CD-ROM activity divided into 5 modules. Module 3. Release date: July 2005, ex. July 31, 2007. Genentech.
10. Gartner S. How to treat a first infection with *P. aeruginosa*. In: Report of a symposium held at the 28th European cystic fibrosis conference, Crete, 23rd June 2005. Supported by Chiron.
11. Canton R. et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11 (9): 690–703
12. Капанов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Муковисцидоз: Современные достижения и актуальные проблемы: Метод. рекомендации. М.; 2005. 12–21.

Поступила 28.02.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.24-003.4-07:616.233-036.12-085234.032.23