

© Коллектив авторов, 2014

В подготовке проекта консенсуса принимали участие: Е.Л. Амелина (ФГБУ НИИ пульмонологии, Москва), И.К. Ашерова (ГУЗ ЯО Детская клиническая больница № 1, Ярославль), И.К. Волков (Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва), Т.Е. Гембицкая (НИИ пульмонологии ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург), Е.К. Гинтер (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва), Н.А. Ильенкова (ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого, Красноярск), Н.И. Капранов (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва), И.П. Каримова (ГБУЗ Челябинская областная детская клиническая больница МЗ Челябинской области, Челябинск), Н.Ю. Каширская (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва), Е.И. Кондратьева (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва), С.А. Красовский (ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва), Н.Б. Мерзлова (ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера, Пермь), Л.П. Назаренко (ФГБУ НИИ медицинской генетики СО ФАНО России, Томск), Л.С. Намазова-Баранова (ФГБУ НЦЗД ФАНО России, Москва), А.Ф. Неретина (ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж), В.С. Никонова (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва), А.В. Орлов (ГБУЗ Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург), С.С. Постников (ФГБУ РДКБ МЗ РФ, Москва), Т.А. Протасова (ГАУЗ Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово), С.Ю. Семькин (ФГБУ РДКБ МЗ РФ, Москва), Д.Ф. Сергиенко (ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия МЗ РФ, Астрахань), О.И. Симонова (ФГБУ НЦЗД ФАНО России, Москва), И.Д. Успенская (ФГБУ Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии МЗ РФ, Н. Новгород), М.Ю. Чернуха (ФГБУ НИИЭИ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва), Л.А. Шабалова (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва), И.А. Шагинян (ФГБУ НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва), В.Д. Шерман (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва)

Координаторы: Н.И. Капранов (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва), Е.И. Кондратьева (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва), Н.Ю. Каширская (ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва)

Обсуждение консенсуса проходило в рамках XI Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее» 24–25 мая 2013 г. (Москва), заседаний научного совета экспертов Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» 14 февраля 2013 г. и 24 апреля 2014 г. (Москва), Школы практического врача «Современные технологии диагностики и терапии при муковисцидозе» 15 мая 2014 г. (Москва).

## ПРОЕКТ НАЦИОНАЛЬНОГО КОНСЕНСУСА «МУКОВИСЦИДОЗ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ТЕРАПИЯ» РАЗДЕЛ «АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ» (ПЕЧАТАЕТСЯ С СОКРАЩЕНИЯМИ)

Больные муковисцидозом (МВ) представляют одну из самых тяжелых категорий пульмонологических больных и корректная антибактериальная терапия (АБТ) респираторной инфекции при МВ определяет прогноз заболевания [1–3]. Известно, что больные МВ в подавляющем большинстве являются носителями таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, мукоидных и немучоидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* [4, 5].

Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминируют *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, а затем основным возбудителем становится *Pseudomonas aeruginosa* [6]. Было отмечено, что пневмококковая инфекция у людей с МВ встречается редко, но значительная доля этой категории больных не имеет адекватной защиты и лечение должно проводиться с учетом клинического течения заболевания [7]. При пневмококковой пневмонии у больных МВ ухудшается состояние за счет снижения функции легких.

Установлено, что в  $2/3$  случаев хроническая инфекция вызвана не одним возбудителем, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных в отличие от амбулаторных эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов [1, 3, 4, 8–10]. *Pseudomonas aeruginosa* на сегодняшний день является ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее течение хронической бронхолегочной инфекции, поражение легких, прогноз заболевания. В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia*, *Nontuberculous mycobacteria* и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*, *Aspergillus sp.* В настоящее время показано, что продолжительность жизни у больных МВ зависит от этиологии хронической легочной инфекции [11–14]. АБТ может задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, замедлить темп прогрессирования легочных расстройств. В течение последних десятилетий было разработано множество различных терапевтических подходов, включая методы оптимизированной антибиотикотерапии, которые оказали существенное влияние на прогноз заболевания.

### 1. Особенности АБТ при МВ

1. При проведении АБТ следует ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма или ассоциации к антибиотикам. Антибактериальные средства против известного возбудителя (*Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.) следует назначать с учетом известной чувствительности или положительного эффекта при терапии предшествующего обострения легочной инфекции. Обнаружение *in vitro* резистентности к антибактериальным препаратам не является основанием для изменения лечения у пациентов, в случае если получен ответ на проводимую терапию.

2. Следует назначать максимальные возрастные дозы препаратов или дозы рекомендуемые для больных МВ. Применение высоких доз антибиотиков связано с особенностями фармакокинетики антибиотиков при МВ (п. 2).

3. При обострении легочной инфекции предпочтительно использовать внутривенный путь доставки препарата. Внутривенное введение антибиотиков начинается в стационаре, после появления положительной клинической динамики лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях.

4. Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется. Возможно назначение ингаляционной и внутривенной АБТ одновременно по решению консилиума специалистов и с учетом фармакологической группы препаратов.

5. Для базисной терапии хронического микробно-воспалительного заболевания легких используется ингаляционная АБТ. Профилактическое применение ингаляционных антибиотиков рекомендуется после окончания курса внутривенной терапии.

6. АБТ необходимо сочетать с активной кинезитерапией.

7. Длительность антибиотикотерапии определяется на основании ликвидации клинических, лабораторных, рентгенологических и функциональных признаков обострения бронхолегочного процесса. Курс лечения составляет в среднем 14–21 день и более.

### 2. Фармакокинетика антибиотиков и особенности их проникновения в респираторный секрет при МВ

В большинстве случаев антибиотики проникают в бронхиальный секрет из крови путем диффузии по градиенту концентрации.

Аминогликозиды (АМГ) плохо диффундируют в просвет бронхов через липидные мембраны, а для достижения терапевтического эффекта при их внутривенном введении необходимо применять высокие дозы [15, 16]. С целью минимизировать токсическое действие АМГ необходимо проводить мониторинг их концентрации в сыворотке крови. Фармакокинетические параметры при применении АМГ имеют значительные колебания у разных больных и зависят от применяемых лабораторных методик. Дозировка АМГ на основании математических моделей в большинстве медицинских центров РФ недоступна. Тобрамицин проникает в бронхиальный секрет лучше других АМГ, но для достижения терапевтической концентрации его в очаге воспаления при внутривенном введении также необходимо применять высокие дозы. АМГ обладают концентрация-зависимым типом антимикробной активности. Антибиотики этой группы обладают также длительным (до 3–4 ч) постантибиотическим эффектом. Основным фармакодинамическим параметром, определяющим эффективность антибиотиков этого типа, являются соотношения между максимальной концентрацией антибиотика (МК) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК) для микроба. Именно эта особенность АМГ послужила основанием в последние годы для изменения режима их дозирования – переход с 3-кратного на однократное введение всей суточной дозы в виде 30–60-минутной инфузии. При этом было показано, что более высокий показатель ( $>10$ ) МК/МПК является достоверным предиктором благоприятного клинического и бактериологического эффекта. При традиционном дробном введении АМГ необходимые концентрации не достигаются [17]. АМГ применяются в качестве длительной базисной ингаляционной терапии (уровень доказательности высокий, рекомендации – А) [18–20].

Пенициллины и цефалоспорины плохо проникают в бронхиальный секрет, а их концентрация в мокроте составляет 3–15% от сывроточной [21]. Для достижения их ингибирующих концентраций в бронхиальном секрете на основании фармакокинетических расчетов разработаны дозировки и режимы введения основных антибиотиков, применяемых у больных МВ. При внутривенном введении антибиотиков, кроме АМГ, в рекомендуемых дозировках с учетом их широкого терапевтического индекса проведение фармакокинетического мониторинга не обязательно.

При таблетированном применении ципрофлоксацина его концентрация в бронхиальном секрете достигает 46–90% от содержания в крови [22]. Возможно внутривенное и оральное применение фторхинолонов. С учетом их высокой биодоступности прием препаратов через рот предпочтителен. Внутривенное применение дорого и менее удобно для больного.

Колистин широко применяется для ингаляционной терапии при первом высеве и при хронической *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции. Определение концентрации Колистина в бронхиальном секрете не проводится, так как действующим началом является продукт гидролиза применяемого препарата (циклический полипептид), а дозировки определены на основании изучения клинической эффективности и переносимости. Внутривенно Колистин с успехом применяется у больных с инфекцией, вызванной мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*.

Кроме затрудненной пенетрации антибиотиков в просвет бронхов, имеются проблемы, связанные с наличием у больных МВ в просвете бронхов гнойных сгустков (пробок). В состав гнойных сгустков входят отрицательно заряженные гликопротеиды и ДНК. Положительно заряженные молекулы АМГ, в частности тобрамицин, могут встраиваться в эти комплексы [23–25]. Для решения этой проблемы перед ингаляцией антибиотиков необходимо проводить эффективную муколитическую и кинезитерапию. Связывание цефтазидима гликопротеидами незначительно, а данных по ципрофлоксацину пока не получено. Преградой для проникновения к клеточной мембране *Pseudomonas aeruginosa* является слизистый экзополисахарид (алгинат) [26]. С этой целью, а также с противовоспалительной, при данном виде инфекции используют макролиды (уровень доказательности В).

Учитывая приведенные данные, можно сделать вывод, что достижение бактерицидных концентраций антибиотиков в просвете бронхов затруднено [27, 28].

В частности, ципрофлоксацин и тобрамицин, подавляя выработку *Pseudomonas aeruginosa* алгината, приводят к уменьшению воспаления у больных МВ за счет снижения формирования иммунных комплексов [29, 30]. Тобрамицин и гентамицин, встраиваясь в аминокислоты, свя-

зывают кислородные радикалы, тикарциллин и цефтазидим защищают  $\alpha_1$ -антитрипсин от повреждения кислородными радикалами [31]. Не ясно, насколько эти взаимодействия сопряжены с инактивацией самого антибиотика. Кроме того, субингибирующие концентрации антибиотиков могут привести к мутациям *Pseudomonas aeruginosa* (адаптивные мутации) с последующим формированием антибиотикорезистентных штаммов (адаптивная антибиотикорезистентность) [32].

При МВ имеются особенности в фармакокинетике АМГ,  $\beta$ -лактамов антибиотиков, выражающиеся в увеличении объема распределения на килограмм массы тела и снижении периода полувыведения. Увеличение системного клиренса за счет ускорения метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса определяют необходимость применения высоких доз антибиотиков с более частым их введением [33–36].

В фармакокинетике ципрофлоксацина особенностей не найдено [37]. В то же время в связи с базовым дефектом при МВ отмечается снижение всасывания орально применяемых антибиотиков, в т.ч. и ципрофлоксацина [35, 38].

Дозировки и режимы введения антибиотиков разрабатываются в зависимости от микробиологического диагноза больного МВ, на основании изучения особенностей пенетрации антибиотиков в бронхиальный секрет и их фармакокинетики.

### 3. Показания для назначения антибиотиков при МВ

АБТ назначается с профилактической целью, для первичной эрадикации возбудителя, для лечения хронической легочной инфекции, для лечения обострений легочной инфекции.

### 4. Профилактическое назначение антибиотиков у детей с МВ

До настоящего времени нет единого мнения о целесообразности профилактического назначения антибиотиков у больных МВ. Обсуждение данной проблемы продолжается. Идея профилактической антибиотикотерапии возникла на основании данных о более легком возникновении *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции на фоне текущего бактериального или вирусного процесса. Ряд клиницистов придерживаются тактики профилактического применения антибиотиков у новорожденных и детей раннего возраста с МВ с целью уменьшить частоту развития обострений бронхолегочного процесса и замедлить его прогрессирование [18]. Применяемые схемы оральной антибиотикопрофилактики у детей первых лет жизни с МВ разработаны применительно к наиболее распространенным среди них бактериальным патогенам – *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

В настоящее время нет достаточных данных для решения вопроса о том, насколько эффект от

профилактического применения противостафилококковых препаратов оправдывает риск развития хронической синегнойной инфекции [39]. В связи с этим в РФ профилактическое применение антибиотиков против *Staphylococcus aureus* не используется. При острых респираторных инфекциях у пациентов с МВ и стафилококковой инфекцией для профилактики бактериальных осложнений назначаются амоксициллин, амоксициллин клавуланат, цефалоспорины 2–3-го поколения, азитромицин.

Если у пациента есть хроническая синегнойная инфекция, то для предотвращения ее обострения при возникновении острой респираторной инфекции рекомендуется назначать ципрофлоксацин.

### 5. Микробиологический статус больного

Подходы к терапии инфекции *Pseudomonas aeruginosa* являются наиболее разработанными. Тактика определяется микробиологическим статусом пациента. *Pseudomonas aeruginosa* может персистировать, элиминировать и вновь колонизировать дыхательные пути, приводить к формированию хронической инфекции, что характеризуется повторными позитивными культурами и повышением уровня специфических антисинегнойных антител.

С практической точки зрения, наиболее приемлемыми являются критерии, предложенные Lee и соавт. в 2003 г. [40, 41], согласно которым выделено 4 группы больных в соответствии с результатами бактериологического исследования микрофлоры дыхательных путей за последние 12 месяцев:

- к больным с хронической синегнойной инфекцией отнесены пациенты, у которых *Pseudomonas aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50% образцов мокроты или фарингеальных смывах в течение предшествующих 12 месяцев;

- больные с интермиттирующим высевам *Pseudomonas aeruginosa* в случае высева синегнойной палочки менее чем из 50% биообразцов в течение предшествующих 12 месяцев;

- пациенты свободные от *Pseudomonas aeruginosa* при отсутствии высева в течение 12 последних месяцев, но при наличии анамнеза ее предшествующей колонизации;

- больные, которые никогда не были инфицированы *Pseudomonas aeruginosa*.

В клинической практике выделяют больных с первым высевам *Pseudomonas aeruginosa*.

Необходимым условием для применения этих критериев является регулярный, не реже одного раза в 3 месяца, бактериологический контроль микрофлоры дыхательных путей больного. Микробиологический статус в конечном счете определяет выбор антибактериального препарата, показания для комбинированной терапии, путь введения антибиотика, продолжительность терапии, режим бактериологического контроля.

## 6. Назначение антибиотиков для первичной эрадикации

В настоящее время разработана эрадикационная терапия для *Pseudomonas aeruginosa* при первом высевам, однако рекомендации ряда стран значительно отличаются [42–44]. Аналогичная ситуация имеет место при первом высевам MRSA, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*. Терапия (ее характер и пути введения антимикробных средств) определяются состоянием больного и выраженностью обострения хронического бронхолегочного процесса. В дальнейшем микробиологический анализ мокроты у больных МВ проводится ежемесячно.

При повторных высевах – тактика ведения как при первичном высевам.

### 7. Назначение антибиотиков для лечения хронической инфекции (контроль за инфекцией)

Для базисной терапии хронической инфекции используют ингаляционные антибактериальные препараты, описанные в разделах, посвященных определенному виду инфекции. Применяется длительное профилактическое ежеквартальное внутривенное введение антибиотиков, активных против *Pseudomonas aeruginosa* и других возбудителей при частом обострении хронического бронхолегочного процесса, снижении функции легких курсом 2 недели и больше. При этом следует учитывать угрозу селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Микробиологический анализ мокроты и антибиотикограмму у больных МВ следует проводить не реже, чем 1 раз в 3 месяца.

### 8. Назначение антибиотиков при обострении бронхолегочного процесса

Выбор антибиотика для лечения обострения бронхолегочного процесса определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам, тяжестью состояния.

### 9. АБТ при высевам из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

При лечении обострения бронхолегочного процесса при МВ, вызванного *Staphylococcus aureus*, частота курсов антибиотикотерапии продолжительностью обычно 2 недели и более, у разных больных может варьировать от 1–2 в год до очень частых повторных курсов с короткими интервалами между ними [1, 9, 18, 19, 45, 46].

Чаще применяются противостафилококковые антибиотики для приема внутрь (оксациллин, цефалоспориновые антибиотики 1–2-го поколения, макролиды, ко-тримоксазол, рифампицин). При тяжелом обострении бронхолегочного процесса стафилококковой этиологии широко применяются цефалоспориновые антибиотики 1–2-го поколения парентерально (табл. 1). Фармакокинетические особенности цефтриаксона лежат в основе успешного лечения

**Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеве из бронхиального секрета  
*Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae***

Название препарата		Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Амоксициллин/ клавулановая кислота (расчет производится по амоксициллину)		40–100 мг/кг	1,5–2 г	Внутрь	2–3
Оксациллин		100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
Доксициклин		Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг – 1-й день лечения 2,2 мг/кг 2 раза в день, а затем 2,2–4,4 мг/кг в одной дозе или 1,1– 2,2 мг/кг массы тела 2 раза в день Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет) назначают как взрослым	1-й день – 200 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки	Внутрь	1–2
Цефалексин		25–50–100 мг/кг		Внутрь	3–4
Цефаклор		20–40 мг/кг До 1 года – 375 мг 1–7 лет – 500 мг >7 лет – 1,5 г	1,5 г	Внутрь	3
Цефепим		8 мг/кг 6 мес–1 год – 75 мг 1–4 года – 100 мг 5–10 лет – 200 мг 11–12 лет – 300 мг	400 мг	Внутрь	1–2
Азитромицин		>6 мес – 10 мг/кг в день 15–25 кг – 200 мг 26–35 кг – 300 мг 36–45 кг – 400 мг	500 мг	Внутрь	1 Курс 7–10 дней
Кларитромицин		15 мг/кг 1–2 года – 125 мг 3–6 лет – 250 мг 7–9 лет – 375 мг >10 лет – 500 мг	1 г	Внутрь	2
Джозамицин*		40–50 мг/кг	1–3 г	Внутрь	2–3
Клиндамицин		20–40 мг/кг	1,8–2,4 г	Внутрь	3–4
Цефоперазон/сульбактам		Дети от 1 мес до 12 лет – 80 мг/кг по цефоперазону Для тяжелых инфекций – до 160 мг/кг	2–4 г (максимально 8 г)	Внутри- венно	2 (4)
Ко-тримоксазол		6–10 мг/кг по триметоприму До 5 мес – 240 мг 6 мес–5 лет – 480 мг 6–12 лет – 480–960 мг Старше 12 лет – 1920 мг при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму 1600 мг по сульфоме- тказолу	Внутрь	2–3
Рифампицин		10–20 мг/кг	0,6–1,2 г	Внутрь	2–4
Натрия Фусидат		40–60 мг/кг	2,25 г	Внутрь	3
Хлорамфеникол		50–100 мг/кг	2–4 г	Внутрь	3–4
Флуклокса- циллин	100 мг/кг	4–8 г		Внутри- венно	3–4
Цефтриаксон	50–80 мг/кг	4 г		Внутри- венно Внутри- мышечно	1–2
Цефуросим:					
Цефуросим аксетил	20–30 мг/кг	0,5–1 г		Внутрь	2
Цефуросим натрия	150– 200 мг/кг	3–9 г		Внутри- венно	3–4

\*Джозамицин назначается только при стафилококковой инфекции.

тяжелого обострения бронхолегочного процесса с помощью введения внутривенно.

*Haemophilus influenzae* может приводить к выраженным дыхательным расстройствам у больных МВ, особенно в раннем возрасте. Бактериальная инфекция, обусловленная *H. influenzae*, часто развивается на фоне вирусных респираторных инфекций у больных МВ. В связи с этим АБТ рекомендуется с профилактической целью при острых респираторных инфекциях у больных МВ, как у больных без признаков обострения бронхолегочного процесса, так и при его обострении. Длительность курса обычно составляет 14 дней. Применяется один из перечисленных ниже антибиотиков: амоксициллин/клавулановая кислота, цефаклор, цефиксим, кларитромицин, азитромицин, ко-тримоксазол согласно антибиотикограмме. Реже, при сохранении признаков обострения бронхолегочного процесса и повторном высеве *H. influenzae*, рекомендуется проведение курса АБТ внутривенно (цефтриаксон и другие цефалоспориновые антибиотики).

При обострении бронхолегочного процесса или в период респираторных инфекций возможно ингаляционное применение Флуимуцил антибиотика. Доказательных исследований не проводилось (уровень доказательства D).

## 10. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

В настоящее время не вызывает сомнения, что продолжительность жизни и ее качество у больных МВ значительно улучшились с появлением новых антибиотиков (АМГ, пенициллинов, цефалоспоринов 3–4-го поколений, фторхинолонов, карбапенемов), активных против *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 2).

**10.1. Внутривенная антибиотикотерапия при *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции.** Большинство антибиотиков, применяемых для лечения синегнойной инфекции, вводятся обычно внутривенно. Внутривенная АБТ показана:

1. При обострении бронхолегочного процесса;

2. У больных без признаков обострения бронхолегочного процесса:

- при первых высевах из мокроты *Pseudomonas aeruginosa* с целью предупреждения развития хронической синегнойной инфекции (при отсутствии ингаляционных антисинегнойных антибиотиков);

- больным с хронической синегнойной инфекцией и рецидивирующими обострениями с целью предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса и снижения функции легких.

При внутривенной АБТ больных с хронической синегнойной инфекцией следует руковод-

Таблица 2

### Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Название препарата	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приемов в день
Амикацин	15–20 мг/кг	700–1000 мг	Внутривенно	1–2
	Концентрация перед введением следующей дозы препарата <3 мг/л			
Гентамицин Тобрамицин	10 мг/кг	10 мг/кг	Внутривенно	1–2
	Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения 3–4-й дозы – более 10 мг/л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) – <1 мг/л			
Ципрофлоксацин	15–40 мг/кг	1,5–2,25 г	Внутрь	2–3
	10 мг/кг	800 мг	Внутривенно	2
Цефтазидим	150–250 мг/кг	6–9 г	Внутривенно	2–3
Цефепим	100–150 мг/кг	4–6 г	Внутривенно	2–3
Пиперациллин/ тазобактам	270–360 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	3–4
Тикарциллин/ клавулановая кислота	320–400 мг/кг	9–18 г	Внутривенно	4
Цефоперазон/ сульбактам	150–200 мг/кг	8 г	Внутривенно	2
Азлоциллин	300 мг/кг	15 г	Внутривенно	3–4
Азтреонам	150–250 мг/кг	8 г	Внутривенно	4
Имипенем/ циластатин	50–100 мг/кг в день по имипенему	2–4 г	Внутривенно	3–4
Меропенем	60–120 мг/кг	3–6 г	Внутривенно	3
Колистиметат натрия	50–75 тыс ЕД/кг	6 млн ЕД	Внутривенно	3

ствоваться следующими правилами [1, 9, 18, 19, 45, 46]:

1) терапия обычно проводится двумя антимикробными препаратами в расчете на лучший клинический эффект в результате их синергидного действия и для уменьшения риска развития антибиотикорезистентности;

2) с целью меньшей травматизации больного при внутривенном введении антибиотиков рекомендуется пользоваться внутривенными периферическими катетерами (реже – центральными катетерами или имплантируемыми устройствами для венозного доступа (Portacaths);

3) препараты первой линии: цефалоспорины 3–4-го поколений (цефтазидим или цефепим) + АМГ (тобрамицин или амикацин);

4) препараты второй линии: карбапенемы (меропенем и др.) + АМГ (тобрамицин или амикацин);

5) альтернативные комбинации: тобрамицин+пиперациллин/тазобактам или амикацин+тиенам;

6) внутривенная комбинация двух β-лактамовых антибиотиков (пиперациллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам, имипенем, меропенем и др.) не рекомендуется;

7) длительность лечения составляет 14–21 дней и более;

8) для избежания кумулятивного эффекта рекомендуется контроль за нефротоксичным и ототоксичным действием АМГ. При использовании АМГ рекомендуется проводить определение их уровня в крови через 48 ч после первого введения. При применении высоких доз АМГ определение их концентрации в сыворотке крови необходимо повторять 1–2 раза в неделю.

**10.2. Таблетированная антибиотикотерапия при *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции.** В настоящее время эффективным антибиотиком для приема внутрь против *Ps. aeruginosa* является ципрофлоксацин из группы фторхинолонов, успешно применяемый при синегнойной инфекции у больных МВ. Применение ципрофлоксацина (левофлоксацина) внутрь после курса внутривенной антибиотикотерапии позволяет улучшить и пролонгировать клинический эффект. Эффективно сочетание с ингаляционными антибиотиками, как для лечения легких обострений легочной инфекции, так и с целью эрадикации возбудителя [22, 47–50]. Для монотерапии хронической инфекции доказательств недостаточно [20].

**10.3. Ингаляционная терапия синегнойной инфекции.** При аэрозольном пути доставки антибиотиков лекарственное средство попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови [17–20], что дает дополнительные возможности для преодоления часто наблюдаемой при МВ антибиотикорезистентности. Ингаляционная АБТ назначается как самостоя-

тельно, так и в комбинации с внутривенной и оральной антимикробной терапией [51, 52].

С учетом низких уровней антибиотиков в сыворотке крови при аэрозольном пути доставки препарата риск развития системных побочных эффектов ничтожен даже при длительном лечении и применении высоких доз (тобрамицин 400–600 мг) [19].

Бронхиальный секрет снижает равномерность поступления лекарства в просвет бронхов, а соответственно и эффективность лечения. Поэтому при незначительной продукции мокроты у более сохраненных больных ингаляции антибиотиков более эффективны. В этом контексте очевидна и необходимость сочетания аэрозолей антибиотиков с применением бронхо- и муколитиков, кинезитерапией [17–20].

**Тобрамицин.** Аминогликозид тобрамицин – это антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с бактериальной рибосомой 30S. Он эффективен против большинства грамотрицательных бактерий. Применение тобрамицина для ингаляций у больных МВ является оправданным с точки зрения доказательной медицины и рекомендовано Международными Руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [19, 20, 26, 27]. Зарегистрированные на территории РФ ингаляционные тобрамицины рекомендованы также Европейским Консенсусом (пересмотр 2014 г.) и Федеральным агентством по надзору за качеством лекарственных препаратов и продуктов питания (FDA, США): в форме раствора для ингаляций – Брамитоб (тобрамицин, раствор для ингаляций 300 мг/4 мл, производства Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия) и порошка – Тоби Подхалер 112 мг (Новартис Фарма).

Осмолярность препарата Брамитоб, приближенная к физиологическому уровню секрета бронхов у пациентов с МВ, позволяет снизить риск бронхоспазма при ингаляции препарата [53].

Разработанная в последние годы и зарегистрированная инновационная форма тобрамицина в виде порошка для ингаляций сокращает время, необходимое для ингаляции, и не требует стерилизации ингаляционного оборудования [54].

Нежелательные явления, связанные с применением ингаляционного тобрамицина, в большинстве случаев наблюдаются со стороны органов дыхания. Чаще возникновение кашля отмечается при использовании тобрамицина в форме порошка для ингаляций [54]. Применение бронхолитиков помогает нивелировать возникающие нежелательные явления.

**Колистиметат натрия** – это циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polymyxa varietas colistinus*, относится к группе полимиксинов. Благодаря своей катионной природе полимиксиновые антибиотики способны повреждать клеточные мембраны и проявляют бактерицидное действие в отноше-

нии грамотрицательных бактерий. Важной особенностью является практически полное отсутствие развития резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к препарату даже при длительном его применении [19, 22, 46].

Пациенты с МВ в целом хорошо переносят колестиметат натрия, однако нередко наблюдается бронхоконстрикция, особенно у больных с астмой или гиперреактивностью дыхательных путей. Необходимо проводить ингаляцию колестиметата натрия сразу после разведения, поскольку по прошествии длительного времени препарат гидролизует с образованием оснований колистина А (полимиксин Е1) и колистина В (полимиксин Е2) [55].

В настоящее время возможно применение нескольких схем ведения пациентов при *Pseudomonas aeruginosa* колонизации: с применением ингаляционных тобрамицинов (например, в комбинации с ингаляционным тобрамицином в форме раствора) или с колестиметатом натрия (Колистин) в сочетании с оральным ципрофлоксацином [18, 19, 22, 46].

**10.4. Первичная эрадикация *Pseudomonas aeruginosa*.** Исследования показали, что хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa* ведет к необратимому повреждению легочной ткани, что влечет за собой прогрессирующее снижение респираторной функции, нутритивной недостаточности, высокой смертности [15]. Убедительно доказано клиническое преимущество ранней эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* и превентивных мер профилактики хронической инфекции [9, 51–61].

Успех первичной эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* составляет в среднем 81,2% (от 63 до 100% по результатам различных исследований) [18, 42, 43, 62–66]. Получены убедительные доказательства, что первичная эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* является эффективной, но не один режим не является предпочтительным в виду высокой эффективности [9]. С целью эрадикации используют курс тобрамицина (28 дней) в ингаляциях или сочетание ингаляционного колистина в течение 3 месяцев и ципрофлоксацина в таблетках [9, 18, 62, 67]. Рекомендуются использование раствора для ингаляций (Брамитоб, 300 мг/4 мл) в суточной дозе 600 мг или, при условии возможности обеспечения пациентом эффективного инспираторного потока более 30 л/мин, препарата Тоби Подхалер. Оба препарата одобрены FDA, США.

Внутривенная АБТ может с успехом использоваться для эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*. Добавление системного антибиотика целесообразно при недостаточно отработанной технике ингаляций у маленьких детей. Следует принимать во внимание и вопросы безопасности. У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с сохранной функцией почек ингаляционное применение тобрамицина 600 мг в сутки признано безопасным [68].

Установлено, что эрадикационная терапия не всегда бывает успешной [67, 68]. Важна не столько схема эрадикации, сколько раннее начало терапии. Нет четких доказательств того, насколько быстро должна быть начата терапия. Лечение максимально эффективно при его проведении в течение 4 недель после выявления *Pseudomonas aeruginosa* [64, 65]. Кроме того, отрицательный результат бактериологического исследования не всегда означает 100% эрадикацию *Pseudomonas aeruginosa*. В результате существенного подавления роста микроорганизмов идентификация *Pseudomonas aeruginosa* может быть затруднительной. В этой связи рациональным является проведение ингаляционной терапии тобрамицином в течение 6–12 месяцев (см. рисунок) в зависимости от клинико-функционального состояния респираторного тракта пациента [69, 70].

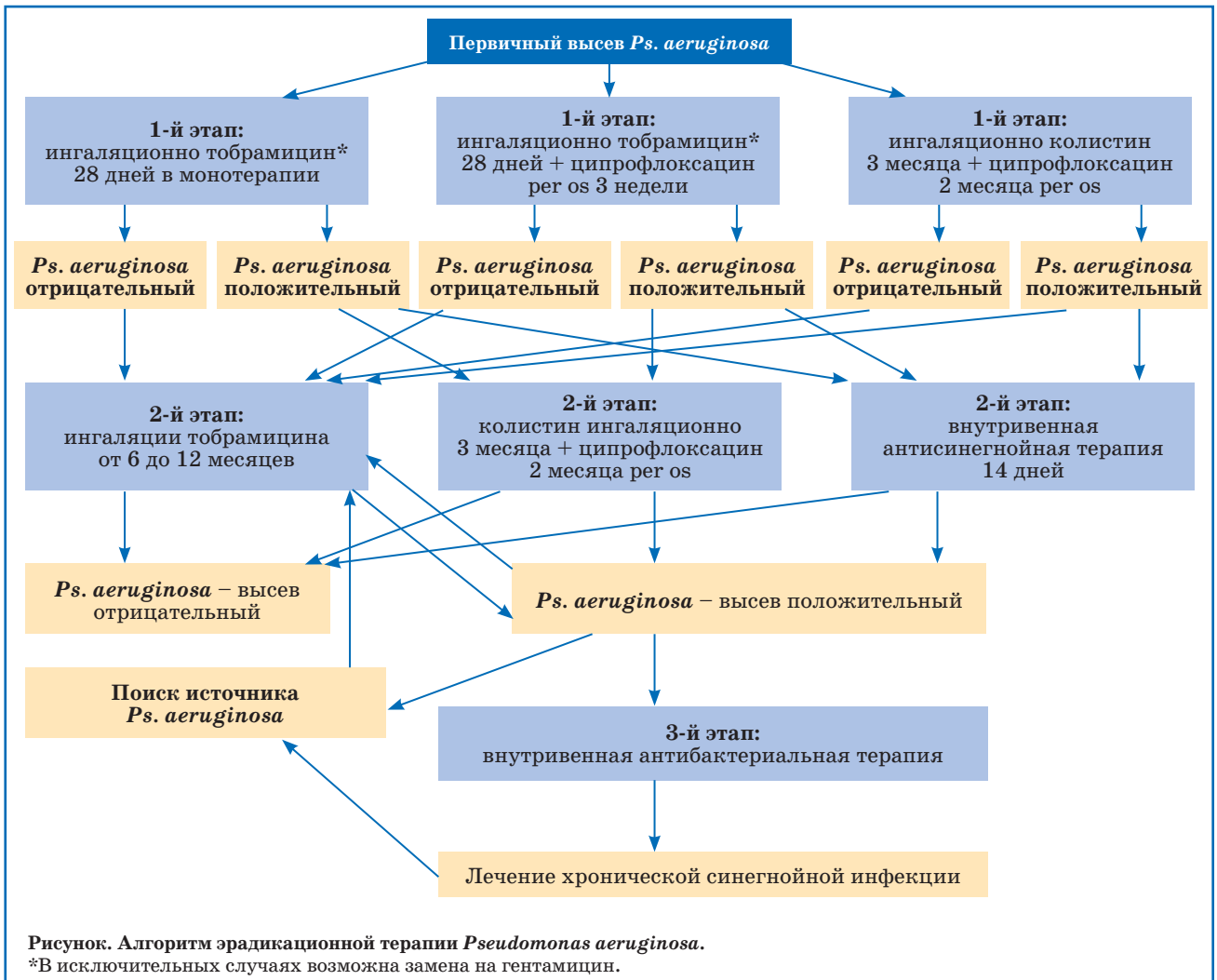
В случае неудачи эрадикационной терапии должна быть предпринята вторая попытка лечения с использованием ингаляционных и/или пероральных или системных внутривенных антибиотиков (см. рисунок). Бактериологический контроль должен проводиться не ранее, чем через 1–2 недели после окончания курса терапии. При отсутствии эрадикации после внутривенной терапии показана схема лечения, соответствующая хронической синегнойной инфекции.

**10.5. Стратегия антибиотикотерапии *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции при МВ.** При интермиттирующей инфекции *Pseudomonas aeruginosa* возможность санации мокроты больных МВ значительно выше, чем при хронической. В многолетних исследованиях показано, что активная АБТ позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции более чем у 80% больных МВ. Если эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии не произошла и у больного развилась хроническая синегнойная инфекция, то назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (Тобрамицин в форме порошка или раствора) позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов АБТ и улучшить показатели функции внешнего дыхания (табл. 3).

## 11. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Burkholderia cepacia*

С 90-х годов в центрах муковисцидоза РФ появились сообщения об участвовавших случаях высева из бронхиального секрета *Burkholderia cepacia*. На сегодня убедительно доказано, что инфицирование *Burkholderia cepacia* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз [75–77]. Высокая вирулентность *Burkholderia cepacia complex* требует немедленного терапевтического вмешательства. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов *Burkholderia cepacia* с при-





менением ранней агрессивной АБТ до формирования хронической инфекции [78].

При выборе антибиотика, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса необходимо руководствоваться следующим [79–81]:

- 1) комбинация из трех препаратов является более эффективной, курс от 3 недель и более;
- 2) целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов;

Таблица 3

**Схема АБТ при хронической синегнойной инфекции\***

Ингаляции тобрамицина в форме раствора (Брамитоб) 300 мг или тобрамицина в форме порошка (Тоби подхалер) – 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год или раствор колистиметата натрия (Колистин) 1–4 млн ЕД/24 ч постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки

У больных с прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями легочной инфекции, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает 2-недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 месяца

**Препараты для внутривенного введения:**

Тобрамусин 10 мг/кг или Amikacin 20 мг/кг 1 раз в день или тобрамицин 10–12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1–2 мкг/мл) + Цефтазидим 150–200 мг/кг в день внутривенно или + Меропенем 60–120 мг/кг/24 ч внутривенно или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки

При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов внутривенной антибактериальной терапии до 3 недель и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием ципрофлоксацина/офлоксацина 20–40 мг/кг/сут внутрь между курсами внутривенной антибактериальной терапии, а также непрерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами тобрамицина и колистиметата натрия

\*По данным [1, 18, 20, 45, 46, 63, 71–74].

3) наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, пиперациллина/тазобактам, меропенем, имипенем, ко-тримоксазол и тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны меропенем, тобрамицин, ко-тримоксазол, пиперацилин/тазобактам, доксициклин и цефтазидим. Для оптимизации исходов «серасия syndrome» рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола [77, 78]. Эффективно применение трехкомпонентной схемы внутривенного введения меропенема и тобрамицина с цефтазидимом в течение 2 недель и более (табл. 4) [45, 79];

4) эффективна длительная от 3 до 12 недель терапия пероральными препаратами ко-тримоксазолом и/или доксициклином и/или хлорамфениколом (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia cepacia* рекомендуется прием таблетированных форм ко-тримоксазола;

5) большинство микроорганизмов *Burkholderia cepacia* демонстрирует резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к колистину и АМГ. В то же время накоплена информация об эффективности применения тобрамицина [45, 79, 80];

6) в ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух лактамных антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).

Для детей старше 12 лет и взрослых Европейским и Северо-американским консенсусами рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина, меропенема и цефтазидима, пред-

назначенных для внутривенного использования (уровень доказательности низкий, класс рекомендаций – D) [81].

Об эрадикации *Burkholderia cepacia* можно судить только через год после последнего высева при условии как минимум трех отрицательных бактериологических анализов мокроты. В отношении больных, высевающих *Burkholderia cepacia*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.

## 12. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Achromobacter xylosoxidans*

Роль *Achromobacter xylosoxidans* при МВ окончательно не определена, в связи с чем четкой стратегии относительно сроков и объема лечения не разработано. Повторный высев *A. xylosoxidans*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением легочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции [82]. К заоблеванью предрасполагает иммунодефицит.

Общие правила антимикробной терапии:

1) при первом высеве и/или связи его с обострением бронхолегочного процесса используют внутривенные антибиотики курсом 14–21 день. Назначается внутривенная терапия и в ингаляциях колистином на 3 месяца, возможно, с пероральными антибиотиками. Можно использовать ко-амоксиклав (ко-тримоксазол) в течение 1 месяца и ингаляции колистина в течение 3 месяцев;

Таблица 4

### Антибиотики, применяемые при высеве *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*

Название препарата	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Путь введения	Кратность введения
Цефтазидим	300 мг/кг	9–12 г	Внутривенно	3
Цефтазидим	В возрасте до 2 мес – 25–50 мг/кг, старше 2 мес – 50–100 мг/кг	2 г	Ингаляции	2
Меропенем	120 мг/кг	6 г	Внутривенно	3
Меропенем	250–500 мг	–	Ингаляции	2
Пиперациллин/тазобактам	400–500 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	3
Ко-тримоксазол	20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	Внутривенно и per os	3
Доксициклин (старше 12 лет)	100–200 мг	1-й день – 200 мг, затем 100 мг	Per os	1
Хлорамфеникол	50–100 мг/кг	2–4 г	Per os Внутривенно	3–4
Флуимуцил-антибиотик (тиамфеникол)	500–1000 мг	1000 мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия*	2–4 млн ЕД	2–4 млн ЕД	Ингаляции	2

\*Для *Achromobacter xylosoxidans*.

2) при хронической инфекции используется длительно ингаляции колистина (1-я линия), при отсутствии эффекта назначают ингаляции меропенема (2-я линия);

3) *Achromobacter xylosoxidans* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биопленку, объясняющей неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции;

4) согласно международным рекомендациям, для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter xylosoxidans*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов (табл. 4) [80, 83].

### 13. АБТ при высеве из бронхиального секрета *Stenotrophomonas maltophilia*

Распространенность *Stenotrophomonas maltophilia* очень варьирует, достигая в некоторых центрах МВ 25% [84]. Данные о ее клинической значимости противоречивы. Хроническая инфекция *Stenotrophomonas maltophilia* является предиктором более частых обострений легочной инфекции, но не оказывает существенного негативного влияния на легочную функцию [85]. В этой связи вопрос о необходимости первичной эрадикации этого возбудителя не рассматривается. Особенности АБТ (табл. 5):

1) *Stenotrophomonas maltophilia* характеризуется отсутствием чувствительности к карбапенемам, высоким уровнем резистентности к азтреонаму, АМГ, тазобактаму, колистину;

2) наиболее активным в отношении большинства изолятов является ко-тримоксазол;

3) лечение зависит от клинической ситуации. При легких проявлениях бронхолегочного процесса возможно пероральное назначение антибиотика (ко-тримоксазол, хлорамфеникол). Для детей старше 12 лет может быть назначен в качестве альтернативы доксициклин;

4) так как ко-тримоксазол обладает бактериостатическим действием, то при лечении клинически значимых инфекций требуется комбинация препаратов с бактерицидным действием и назначение внутривенной АБТ. Рациональной является комбинация ко-тримоксазола с тикарциллином-клавуланатом или цефтазидимом [80];

5) курс терапии составляет 2–4 недели.

Клинических исследований, определяющих наиболее эффективные режимы АБТ при повторных высевах, не проводилось.

### 14. Ингаляционная терапия хронической инфекции дыхательного тракта при МВ

Ингаляционная терапия разработана для эрадикации (п. 10.4) и терапии хронической *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции (п. 10.5 – контроль за инфекцией) [86]. При хронической инфекции используют тобрамицин в форме раствора для ингаляций (Брамитоб, 300 мг) или в форме порошка (Тоби Подхалер, 112 мг) дважды

# КОЛИСТИН

Эффективность навсегда



Всегда верная  
защита против  
**Pseudomonas aeruginosa**

Эксклюзивным дистрибьютором препарата  
Колистин на территории России и стран СНГ  
является фармацевтическая компания

**РИНФАРМ**



Контакты компании “Ринфарм”:

141002, Московская область, г. Мытищи  
Новомиытищинский пр-т, д. 5, корп. 1А, 1Б  
телефон/факс: +7 (495) 933 03 85  
info@rinpharm.com  
www.rinpharm.com

Более подробную информацию Вы можете  
получить на официальном сайте препарата

[www.colistin.ru](http://www.colistin.ru)

Антибиотики, применяемые при высеве *Stenotrophomonas maltophilia*

Название препарата	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Путь введения	Кратность введения
Ко-тримоксазол	20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	Внутривенно и per os	2–3
Хлорамфеникол	50–100 мг/кг	2–4 г	Per os	3–4
Цефтазидим	150 мг/кг	9 г	Внутривенно	3
Цефтазидим	2 г	2 г	Ингаляции	2
Пиперациллин/тазобактам	400 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	4
Ципрофлоксацин	30 мг/кг	800 мг	Внутривенно	2
Ципрофлоксацин	50 мг/кг	1,5–2 г	Per os	2

Таблица 6

## Ингаляционные антибиотики при хронической инфекции дыхательного тракта у больных МВ

Название препарата	Разовая доза	Кратность в сутки	Флора	Примечание
Амикацин раствор для внутривенных инъекций	6–12 лет – 250 мг >12 лет – 500 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Разводить согласно инструкции
Амфотерицин*	<10 лет – 5 мг >10 лет – 10 мг	2	При аспергиллезе, кандидозе	Разводить 50 мг в 10 мл воды для инъекций. Для дозировки 5 мл использовать 1 мл и разбавить 2 мл воды
Бруламицин раствор для внутривенных инъекций	<2 лет – 40 мг 2–8 лет – 80 мг >8 лет – 160 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Разводить согласно инструкции
Гентамицин раствор для внутривенных инъекций	<2 лет – 40 мг 2–8 лет – 80 мг >8 лет – 160 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Лучше долго не применять. Минимальный объем при ингаляциях 3 мл (развести в 0,9% NaCl)
Колистин	<6 лет – 1 млн ЕД >6 лет – 2 млн ЕД	2–3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Разводить согласно инструкции
Меронем	6–12 лет – 125 мг >12 лет – 250 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Смешать 500 мг с 0,9% NaCl (хранить в разведенном виде не более 18 ч)
Тобрамицин раствор (Брамитоб)	300 мг	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Готовый раствор
Тобрамицин пудра (Тоби подхалер)	112 мг (4 капсулы)	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Вдыхать по 4 капсуле на прием
Цефтазидим	1 г	2	<i>Burkholderia cepacia</i>	Разводить в 3 мл воды для инъекций
Флуимуцил-антибиотик	>1 года – 125 мг До 12 лет – 250 мг >12 лет – 500 мг	2	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	Разводить согласно инструкции

\*Ингаляционные формы антибиотиков.

Таблица 7

## Характеристика доказательности рекомендаций

Класс рекомендаций	Доказательность
A	<b>Доказательства убедительны:</b> есть веские доказательства в пользу применения данного метода Рекомендация представляется хорошо доказанной
B	<b>Относительная убедительность доказательств:</b> есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение В поддержку данной рекомендации существуют удовлетворительные доказательства
C	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств
D	Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного метода в определенной ситуации
I	Веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить данный метод из рекомендаций



**БРАМИТОБ**  
тобрамицин

# БРАМИТОБ: обоснованный выбор для терапии больных МВ



**Тобрамицин, раствор для ингаляций, является «золотым стандартом» в лечении муковисцидоза (характеризуется самым высоким классом рекомендаций в американских и европейских руководствах)<sup>1,2</sup>**

**Брамитоб обладает стойким эффектом в лечении хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*<sup>2</sup>  
Улучшает качество жизни<sup>3</sup>**

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

**Chiesi**

People and ideas for innovation in healthcare

## Рекомендации для назначения АБТ при МВ\*

Терапия	Рекомендация	Уровень доказательности рекомендации	Оценка рекомендации	Класс рекомендации
Терапия ингаляционным тобрамицином при средней тяжести и тяжелом течении заболевания**	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, с умеренной до тяжелой степени поражения легких и с хроническим высевом синегнойной палочки настоятельно рекомендуется использовать ингаляционный тобрамицин для улучшения функции легких, качества жизни пациентов и снижения частоты обострений	Высокий	Значительный	A
Терапия ингаляционным тобрамицином при легкой степени тяжести заболевания**	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, с легкой степенью поражения легких и с хроническим высевом синегнойной палочки настоятельно рекомендуется использовать ингаляционный тобрамицин для снижения частоты обострений	Средний	Средний	B
Использование азитромицина при хроническом высева <i>Ps. aeruginosa</i>	Для пациентов с МВ с 6 лет и старше, с легкой степенью поражения легких и с хроническим высевом <i>Ps. aeruginosa</i> настоятельно рекомендуется использовать для улучшения функции легких и снижения частоты обострений	Высокий	Средний	B
Профилактическое использование антистафилококковых антибактериальных препаратов	Для людей с МВ не рекомендуется профилактическое использование таблетированных антистафилококковых антибиотиков для улучшения функции легких, качества жизни и снижения частоты обострений	Средний	Отрицательная	D
Другие ингаляционные антибиотики	Для людей с МВ с 6 лет и старше с хроническим высевом <i>Ps. aeruginosa</i> доказательств недостаточно для рекомендаций за или против длительного употребления других ингаляционных антибиотиков (т.е. карбенициллин, цефтазидим, гентамицин) для улучшения функции легких, качества жизни пациентов и снижения частоты обострений	Низкий	–	I
Применение таблетированных антибактериальных препаратов против <i>Ps. aeruginosa</i> в виде монотерапии	Для людей с МВ с 6 лет и старше с хроническим высевом <i>Ps. aeruginosa</i> недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать за или против рутинного применения длительно таблетированных антисинегнойных антибиотиков для улучшения функции легких, качества жизни пациентов и снижения частоты обострений	Низкий	–	I
Азитромицин у больных без <i>Ps. aeruginosa</i>	Для людей с МВ с 6 лет и старше без хронического высева <i>Ps. aeruginosa</i> рекомендуется длительное использование азитромицина для снижения частоты обострений	Средний	Незначительный	C
Применение антистафилококковых антибактериальных средств внутрь при хронической <i>Staphylococcus aureus</i> -инфекции	Для людей с МВ с 6 лет и старше с хроническим высевом <i>Staphylococcus aureus</i> недостаточно доказательств для рекомендаций за или против рутинного применения таблетированных антистафилококковых препаратов для улучшения функции легких, качества жизни пациентов и снижения частоты обострений	Низкий	Незначительный	I

\*Рекомендации сделаны на основе 6898 уникальных исследований и основаны на обзоре 137 статей, описывающих 84 исследования, из которых 57 были включены в рекомендации 2007 г. [12, 85] ([www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)); \*\*тяжесть заболевания легких определяется по ОФВ<sub>1</sub> (%) следующим образом: нормальная – 90% от должного, легкие нарушения – 70–89% от должного, умеренные нарушения – 40–69% от должного, тяжелые нарушения – менее 40% от должного [12].

в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (уровень доказательности рекомендаций – высокий, класс рекомендаций – А) или раствор коли-стиметата натрия (Колистин) 1–4 млн ЕД в сутки постоянно. При отсутствии данных препаратов

возможно временное применение растворов для внутривенного применения ингаляционно: гентамицина, амикацина или бруламицина (табл. 6).

При микозах возможно применение амфотерицина, при *Staphylococcus aureus u Burkholderia cepacia complex* – флуимуцил антибиотика

или антибактериальных препаратов для внутривенного введения (на основе зарубежных консенсусов и российского опыта) (табл. 6). Однако в настоящее время нет доказательных исследований по их применению [20]. Характеристика доказательности рекомендаций рассматривалась нами согласно общепринятой методике (табл. 7).

## 15. Рекомендации для назначения АБТ с учетом критериев доказательной медицины

Рекомендации по применению АБТ представлены в табл. 8 согласно Североамериканскому консенсусу 2007 г. и 2013 г. [12, 20] с учетом характеристики доказательности рекомендаций (табл. 7).

### Литература

1. Муковисцидоз. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, ред. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014: 672 с.
2. *Tramper-Stranders GA, vander Ent CK, Molin S, et al.* Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (6): 567–574
3. *Ашерова И.К., Капранов Н.И.* Муковисцидоз – медико-социальная проблема. М., Ярославль: Печатный дом, 2013: 236 с.
4. *Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др.* Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней.* 2009; 5: 15–20.
5. *Guss AM, Roeselers G, Newton ILG, et al.* Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *The ISME Journal.* 2011; 5 (1): 20–29.
6. *Hoiby N.* Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediat. Scand.* 1982; 301 (Suppl.): 33–54.
7. *Lahiri T, Waltz DA.* Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2001; 108 (4): 62.
8. *Demco CA, Stern RC, Doershuk CF.* *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: S304–308.
9. *Alan R, Smyth, Scott C Bell, Snezana Bojcin, et al.* Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2014; 13: 23–42.
10. *Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др.* Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (1): 24–30.
11. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2005. Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
12. *Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al.* Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957–969.
13. *Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al.* Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32: 277–287.
14. *Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J.* Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur. Respir.* 2007; 29: 522–526.
15. *Berezin E.* Pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis patients with particular reference to the bronchopulmonary tree. *Infection.* 1987; 15: 288–294.
16. *Prandota J.* Clinical pharmacology of antibiotics and other drugs in cystic fibrosis. *Drugs.* 1988; 35: 542–578.
17. *Vic P, Ategbo S, Turck D, et al.* Efficacy, tolerance, and 763 antibiotic therapy against *Ps. aeruginosa* in CF pharmacokinetics of once daily tobramycin for *Pseudomonas exacerbations* in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1998; 78: 536–539.
18. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust, 2009.
19. *Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al.* Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 802–808.
20. *Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al.* Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
21. *Lietman PS.* Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis;  $\beta$ -lactam antibiotics. *Chest.* 1988; 94: 115–118.
22. *Smith MJ, White LO, Bowyer H, et al.* Pharmacokinetics and sputum penetration of ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986; 30: 614–616.
23. *Hunt BE, Weber A, Berger A, et al.* Macromolecular mechanisms of sputum inhibition of tobramycin activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39: 34–39.
24. *Levy J, Smith AL, Koup JR, et al.* Disposition of tobramycin in patients with cystic fibrosis: a prospective controlled study. *J. Pediatr.* 1984; 105: 117–124.
25. *Levy J.* Antibiotic activity in sputum. *J. Pediatr.* 1986; 108: 841–846.
26. *Ramphal R, Lhermitte M, Filliat M, Roussel P.* The binding of anti-pseudomonal antibiotics to macromolecules from cystic fibrosis sputum. *J. Antimicrob. Chemother.* 1988; 22: 483–490.
27. *Grimwood K, To M, Rabin HR, Woods DE.* Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme expression by subinhibitory antibiotic concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33: 41–47.
28. *Shibl A.* Effect of antibiotics on production of enzymes and toxins by microorganisms. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5: 865–875.
29. *Dalhoff A, Doering G.* Interference of ciprofloxacin with the expression of pathogenicity factors of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Adam D, Hahn H, Opferkuch W, eds. *The Influence of Antibiotics on the Host-parasite Relationship II.* Berlin: Springer, 1985: 246–255.
30. *Regaard AR, Bjuro K, Bukholm G, Berdal BP.* *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors: modifications by sub-inhibitory concentrations of carbenicillin or gentamicin. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand.* 1986; 94: 63–68.
31. *Cantin AM, Woods DE.* Protection by antibiotics against myeloperoxidase-dependent cytotoxicity to lung epithelial cells in vitro. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 38–45.
32. *Barclay ML, Begg EJ, Chambers ST, et al.* Adaptive resistance to tobramycin in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37: 1155–1164.
33. *Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, et al.* Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1985; 1: 238–243.
34. *de Groot R, Hack BD, Weber A, et al.* Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with cystic fibrosis: a controlled prospective study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 73–78.
35. *de Groot R, Smith AL.* Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin. Pharmacokinet.* 1987; 13: 228–253.
36. *Horrevorts AM, de Witte J, Degener JE, et al.* Tobramycin in patients with cystic fibrosis. Adjustment in dosing interval for effective treatment. *Chest.* 1987; 92: 844–848.
37. *Stutman HR, Shalit I, Marks MI, et al.* Pharmacokinetics of two dosage regimens of ciprofloxacin during a two-week therapeutic trial in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 142–145.

38. Prandota J. Drug disposition in cystic fibrosis: progress in understanding pathophysiology and pharmacokinetics. *Pediatr. Infect. Dis.* 1987; 6: 1111–1126.
39. Szafl M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr. Scand.* 1983; 72: 651–657.
40. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2: 29–34.
41. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, et al. Evaluating the «Leeds criteria» for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 937–943.
42. Ratjen F, Doring G, NiKolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001; 358 (9286): 983–984.
43. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (2): 125–134.
44. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, et al. Early antibiotic treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis: a critical review of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 60: 67–74.
45. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital, 2014 www.rbht.nhs.uk/childrencf (дата обращения: 10.06.2014).
46. Cystic Fibrosis in children and adults. The Leeds Method of Management. November 7, 2008, St. James's University Hospital, UK.
47. Hodson ME, Roberts CM, Butland RJ, et al. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult with cystic fibrosis. *Lancet.* 1987; 1: 235–237.
48. Shalit I, Stutman HR Marks MI, et al. Randomized study of two dosage regimens of ciprofloxacin for treating chronic bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 189–195.
49. Church DA, Kanga JF, Kuhn RJ, et al. Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis: comparative study vs. Ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations. The Cystic Fibrosis Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 97–105.
50. Schaad UB, Wedgwood-Krueck J, Guenin K, et al. Antipseudomonal therapy in cystic fibrosis: aztreonam and amikacin versus ceftazidime and amikacin administered intravenously followed by oral ciprofloxacin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1989; 8: 858–865.
51. 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; 23: 330–335.
52. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–92.
53. Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, 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.
54. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2011; 10 (1): 54–61.
55. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985; 1: 865.
56. MacLusky I, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr. Pulmonol.* 1989; 7: 42–48.
57. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotic treatment of initial colonization with postpones infection and prevent deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991; 338 (8769): 725–726.
58. Ryan G, Singh MKD. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; Issue 3. Art. No.: CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub2.
59. Hoiby N. *Pseudomonas* in Cystic Fibrosis: past, present, future. The Fourth Joseph Levy Lecture. Cystic Fibrosis Trust, Berlin, June 1998: 1–25.
60. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859.
61. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (6): 523–530.
62. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 88–92.
63. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (6): 841–849.
64. Langton-Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; Issue 4. Art. No.: CD004197. (updated 2010) DOI:10.1002/14651858.CD004197.pub3.
65. Treggiari MM, 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; 165: 847–856.
66. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 610–623.
67. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Ps. aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34.
68. Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations produced by tobramycin for inhalation in young children with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2001; 139: 572–577.
69. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, et al. Early antibiotic treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis: a critical review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2004; 60 (2): 67–74.
70. Sorde R, Pahissa A, Rello J. Management of refractory *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Infect. Drug Resistance.* 2011; 4: 31–41.
71. 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; 23: 330–335.
72. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; 19: 831–838.
73. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, Koch C. Efficacy of oral fluoroquinolones versus conventional intravenous antipseudomonal chemotherapy in treatment of cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1987; 6: 618–622.
74. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, et al. Use of antibiotics in cystic fibrosis: the Danish approach. *Antibiot. Chemother.* 1989; 42: 237–246.
75. Amelina E, Cherniak A, Krasovskiy S. *Burkholderia cepacia* infection in adult cystic fibrosis patients: its impact on lung function and survival. Abstracts 20<sup>th</sup> ERS Annual Congress. Spain, Barcelona, September 18–22, 2010. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (Suppl. 54): 885s: 4807.
76. Sousa SA, Ramos CG, Leitao JH. *Burkholderia cepacia* complex: Emerging Multihost Pathogens Equipped with a Wide Range of Virulence Factors and Determinants. *Int. J. Microbiol.* 2011; 2011. Pii: 607575. Doi: 10.1155/2011/607575. Epub 2010 Aug 3.



77. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia complex*, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. Молекулярная генетика. 2013; 2: 22–30.

78. Etherington C, Peckham DG, Conway SP, et al. *Burkholderia cepacia complex* infection in adults with cystic fibrosis – is early eradication possible? J. Cyst. Fibrosis. 2003; 2: 220–221.

79. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, et al. Can early *Burkholderia cepacia complex* infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? Front. Cell. Infect. Microbiol. 2011; 1: 18.

80. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Journal of Cystic Fibrosis. 2012; 11: 461–479.

81. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia complex*. Eur. Respir. J. 2005; 26: 305–308.

82. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, et al. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 2010; 9 (1): 51–58.

83. Balfour-Lynn IM, Elborn JS. Respiratory infection. Cystic Fibrosis. 3 ed. M. Hodson, D. Geddes, A. Bush, eds. London: Edward Arnold, 2007: 137–157.

84. De Vrankrijker AMM, Wolfs TFW, Van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. Paediatr. Respir. Rev. 2010; 11 (4): 246–254.

85. Waters V, Yau Y, Prasad S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: 635–640.

86. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus Summary of Aerosolized Antimicrobial Agents: Application of Guideline Criteria Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2010; 30 (6): 562–583.

## РЕФЕРАТЫ

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОБСТРУКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДОШКОЛЬНИКОВ

Обструктивные заболевания дыхательных путей являются частой патологией в детском (особенно дошкольном) возрасте, создавая трудности для пациентов, их семей, системы здравоохранения и общества в целом. Определение клинических типов бронхиальной обструкции и выявление факторов риска для каждого из этих типов может помочь предсказать отдаленные результаты лечения, выделить группу высокого риска, для которой особенно важны меры вторичной профилактики, и выбрать наиболее эффективную терапию в каждом конкретном случае.

Целью статьи является анализ характеристик современных лекарственных средств, применяемых в терапии обструктивного синдрома у детей дошкольного возраста. Обсуждаются результаты лечения

детей с различными клиническими типами обструктивных нарушений.

Для профилактики и контроля эпизодов обструкции у детей дошкольного возраста может быть эффективен как постоянный, так и прерывистый прием различных лекарственных средств перорально или в виде ингаляций. Однако в настоящее время не разработана оптимальная тактика ведения пациентов в связи с многообразием клинических вариантов заболевания.

Esposito S, Principi N. Pharmacological approach to wheezing in preschool children. Expert. Opin. Pharmacother. 2014; 15 (7): 943–952.

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Эпидемиологические исследования позволяют предполагать, что заболевания, перенесенные в детстве, влияют на развитие легких и могут приводить к значительному повышению риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в более старшем возрасте. Целью данного исследования являлось установление взаимосвязи между бронхиальной астмой (БА) у детей и ХОБЛ у взрослых.

В долгосрочном проспективном исследовании участвовали дети 6–7 лет с БА, которых затем обследовали каждые 7 лет до достижения 50-летнего возраста. Участники заполняли опросники о состоянии дыхательной системы, им проводилась оценка функции легких с помощью спирометрии с бронхолитической пробой. В возрасте 50 лет пациентов разделили на следующие подгруппы: не астматики, БА в ремиссии, БА и ХОБЛ.

Из всех включенных в исследование 346 человек участвовали в итоговом обследовании (76%), из них 197 человек заполнили опросник и провели спирометрию. В сравнении с детьми, у которых не было выявлено симптомов обструкции в возрасте 7 лет (не астматики), у детей с БА риск развития ХОБЛ оказался в 32 раза выше. В этой когорте 43% пациентов с ХОБЛ никогда не курили. Значимых различий в темпе снижения ОФВ<sub>1</sub> (мл/год) между пациентами с ХОБЛ и пациентами других групп отмечено не было.

Полученные данные позволяют утверждать, что у детей с БА тяжелой степени повышен риск развития ХОБЛ.

Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 2014.