

Динамика концентрации ингаляционного тобрамицина в крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости при нозокомиальной пневмонии (предварительное сообщение)

А. Н. Кузовлев¹, А. К. Шабанов^{1,2}, И. А. Тюрин²

¹ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР,
Москва, 107031, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Dynamics of Inhaled Tobramycin Concentration in Blood and Bronchoalveolar Lavage Fluid during Nosocomial Pneumonia (Preliminary Report)

Artem N. Kuzovlev¹, Aslan K. Shabanov^{1,2}, Igor A. Tyurin²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

Цель исследования — оценка в динамике концентрации тобрамицина в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и крови после его ингаляции у пострадавших с нозокомиальной пневмонией.

Материалы и методы. Исследование представлено в виде серии клинических наблюдений: в исследование включили 5 пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой, которые находились на лечении в отделении общей реанимации (мужчины 4 (87,5%), женщины 1 (12,5%); возраст 36 ± 12 лет; тяжесть повреждений по шкале Injury Severity Score (ISS) $40,9 \pm 8,3$ баллов; объем острой кровопотери 2356 ± 997 мл; средний койко-день 12,50 сут.; летальность 16,7%). Статистический анализ провели с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Достоверность различий принимали при $p < 0.05$.

Результаты. Динамика концентраций тобрамицина была следующей: 1 ч. кровь/БАЛ $0,96 \pm 0,44$ мкг/мл / 49,6 мкг/мл; 3 ч. кровь/БАЛ $0,98 \pm 0,82$ мкг/мл / 15,5 мкг/мл; 5 ч. кровь/БАЛ $0,79 \pm 0,83$ мкг/мл / 3,5 мкг/мл.

Заключение. Полученные результаты подтверждают значительные локальные концентрации тобрамицина в мокроте и низкие в крови, что корреспондирует с данными фармакокинетических исследований и результатами клинических исследований эффективности ингаляционного тобрамицина. В настоящее время продолжается набор материала исследования.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, тобрамицин; концентрация

This study was aimed to evaluate the dynamics of inhaled tobramycin concentration in bronchoalveolar lavage fluid and blood in victims with nosocomial pneumonia.

Materials and Methods. The study is presented as a series of clinical observations: 5 patients with severe concomitant craniocerebral injury were included, who were treated in the general resuscitation unit (men 4 (87.5%), women 1 (12.5%); age 36 ± 12 years; Injury Severity Score (ISS) 40.9 ± 8.3 ; acute blood loss volume 2356 ± 997 ml; mean bed-days 12.50 days; mortality 16.7%). Statistical analysis of data obtained was carried out using Statistica 10.0 software. Difference was considered significant at $p < 0.05$.

Results. The dynamics of tobramycin concentrations was as follows: 1 hr. blood/BAL 0.96 ± 0.44 µg/ml / 49.6 µg/ml; 3 hrs. blood/BAL 0.98 ± 0.82 µg/ml / 15.5 µg/ml; 5 hrs. blood/BAL 0.79 ± 0.83 µg/ml / 3.5 µg/ml.

Conclusion. The results obtained confirm significant local concentrations of tobramycin in sputum and low in blood, which corresponds to the results of pharmacokinetic studies and clinical studies of inhaled tobramycin efficacy. At present, gathering of material for the study continues.

Keywords: nosocomial pneumonia; tobramycin; concentration

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-32-37

Адресс для корреспонденции:

Артем Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem N. Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Введение

Ингаляционные антибиотики (ИА, томбрамицин, амикацин, колистин и др.) в качестве дополнения к системным рекомендованы в Российской национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» 2016 г. как один из режимов антибиотикотерапии нозокомиальной пневмонии (НП). В данных национальных рекомендациях отмечена возможность ингаляционного применения при НП цефтазидима — 25 мг/кг 3 раза в сутки, амикацина — 400–500 мг 2 раза в сутки (в России нет официально зарегистрированной лекарственной формы цефтазидима и амикацина); томбрамицина — 300 мг 2 раза в сутки; колистиметата натрия (колистин, полимиксин Е) — 2–3 млн. МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки. Необходимо принимать во внимание то, что в соответствии с Российским законодательством решение о назначении ингаляционной антибиотикотерапии должен принимать консилиум федеральной специализированной медицинской организации при условии наличия добровольного информированного согласия пациента или его законных представителей (Приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 г. №494 «О применении лекарственных средств у больных по жизненным показаниям») [1–3]. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2016 г. ИА можно применять в комбинации с внутривенными при наличии чувствительности только к аминогликозидам или колистину [4].

К важным теоретическим преимуществам ИА при лечении НП у пациентов в критических состояниях относят доставку антибактериального препарата непосредственно в легкие (высокая концентрация антибиотика в очаге инфекции) при минимальном системном воздействии. Клинических исследований, подтверждающих высокие локальные концентрации ИА при низких системных концентрациях у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, практически нет.

Цель исследования — оценка в динамике концентрации томбрамицина в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и крови после его ингаляции у пострадавших с нозокомиальной пневмонией.

Исследование представлено в виде серии клинических наблюдений.

Материал и методы

Данное обсервационное одноцентровое исследование было проведено в 2017–2018 гг. на базе НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (Москва, Россия) и Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. В исследование были включены 5 пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой, которые находились на лечении в отделении общей реанимации (мужчины 4, женщины 1; возраст 36±12 лет; тяжесть повреждений по шкале Injury

Introduction

Inhaled antibiotics (IA, tobramycin, amikacin, colistin etc.), as adjuvant to systemic therapy, are recommended in Russian National Guidelines «Nosocomial Pneumonia in Adults», 2016, as one of the regimens of antibiotic therapies for nosocomial pneumonia (NP). These national guidelines note possibility of use for NP of inhaled ceftazidime 25 mg/kg 3 times a day, amikacin 400–500 mg twice a day (in Russia, there is no officially registered dosage form of ceftazidime or amikacin); tobramycin 300 mg twice a day; colistimethate sodium (colistin, polymyxin E) 2–3 mln. IU (160–240 mg) twice a day. It should be taken into account that pursuant to the Russian legislation, the decision to prescribe inhaled antibiotic therapy must be taken by a case conference of a federal specialist of medical organization subject to voluntary informed consent of a patient or his lawful representatives (Order of the Russian Ministry of Healthcare and Social Development «On Use of Medicines in Patients for Life Saving» dated 09.08.2005, No.494) [1–3]. According to Guidelines of Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2016, IA can be applied in combination with intravenous therapy when there is sensitivity only to aminoglycosides or colistin [4].

Important theoretic advantages of IA for NP in critically ill patients include antibacterial drug delivery directly to lungs (high concentration of antibiotic in nidus of infection) at minimal systemic impact [4–7]. There are almost no clinical studies supporting high local concentrations of IA at low systemic concentrations in patients with severe concomitant injuries.

The purpose of this study was to evaluate dynamics of tobramycin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid and blood after its inhalation in victims with nosocomial pneumonia.

The study is presented as a series of clinical observations.

Materials and Methods

This observational single-center study was carried out in 2017–2018 in the facilities of V. A. Negovsky General Resuscitation Research Institute, Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation (Moscow, Russia) and N. V. Sklifosovsky Emergency Care Research Institute. The study included 5 victims with severe concomitant craniocerebral injury, who were treated in the general resuscitation unit (4 men, 1 woman; age 36±12 years; Injury Severity Score (ISS) 40.9 ± 8.3; acute blood loss volume 2356±997 ml; mean bed-days 12.50 days; mortality 16.7%). Excluded from the study were the deceased within 12 hrs. since injury, victims suffering from combined injury, damages of hollow organs, massive crushed wound of soft tissues and purulent-septic nidi of non-pulmonary location, which formed early. In two observations, the mechanism of injury was road traffic accidents, in two — fall from a height, in one — train injury.

As adjuvant therapy to systemic antibiotics (ciprofloxacin 800 mg a day and metronidazole 1 500 mg a day), all victims received inhaled tobramycin in a dose of

Severity Score (ISS) – $40,9 \pm 8,3$ баллов; объем острой кровопотери – 2356 ± 997 мл; средний койко-день – 12,50 сут.; летальность – 16,7%). Из исследования исключены умершие в течение 12 ч с момента травмы, пострадавшие с комбинированной травмой, повреждениями полых органов, массивным размозжением мягких тканей и гноино-септическими очагами внелегочной локализации, сформировавшимися в ранние сроки. В 55,6% наблюдений механизмом травмы являлись дорожно-транспортные происшествия, в 29,6% – падение с высоты, в 11,1% – поездная травма, в 3,7% – бытовые происшествия.

Все пострадавшие в качестве дополнения к системным антибиотикам (ципрофлоксацин 800 мг в сутки и метронидазол 1 500 мг в сутки) получали ингаляционный тобрамицин в дозе 300 мг 2 р/сут. Режим системной антибактериальной терапии при назначении ингаляционных антибиотиков не изменялся. Перед началом ингаляции антибиотика проводили санацию трахеобронхиального дерева и аппаратное удлинение фазы вдоха дыхательного цикла. Введение ингаляционного тобрамицина осуществлялось при помощи небулайзера «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ирландия) в соответствии с инструкциями производителя. Использовали дыхательный контур без увлажнителя; удаляли фильтр-тепловлагообменник на время ингаляции, размещали его на клапане выдоха; небулайзер помещали на аппарат искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в месте присоединения линии вдоха или на линию вдоха контура в 30 см от тройника; использовали дыхательный объем около 500 мл, поток газа около 40 л/мин, соотношение вдоха к выдоху более 1, выключали потоковый триггер; ингаляцию проводили в течение 30 мин. После завершения ингаляции проверяли остаточный объем препарата в небулайзере и проводили его дезинфекцию [1–2].

У всех пациентов, включенных в исследование, в день включения в исследование, на 5-е и 7-е сут. исследования был выполнен забор бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) для количественного микробиологического исследования (бактериологический анализатор «VITEK Compact», Biomerieux, Франция). Диагностическим считался титр микроорганизмов в БАЛ более 10^4 КОЕ/мл. Критерием полирезистентности микроорганизма была его нечувствительность к трем и более классам антибиотиков. Забор крови у пациентов проводили из периферической вены с соблюдением правил асептики. Для одного исследования одновременно отбирали по 10 мл крови в два флакона: для аэробных бактерий – Bactec™ Plus Aaerobic/F Culture Vials; для анаэробных микроорганизмов – Bactec™ Plus Anaerobic/F Culture Vials. Полученные образцы доставляли в лабораторию и помещали в анализатор гемокультур Bactec 9050. Стандартный протокол культивирования флаконов в приборе – 7 суток для аэробных и анаэробных флаконов. При отсутствии роста бактерий в течение 7 суток выдавали отрицательный результат исследования. При выявлении роста микроорганизмов проводили микроскопию мазка из содержимого флакона, окрашенного по Граму. Затем содержимое флакона высевали на плотные питательные среды (агар Шадлера, 5% кровяной агар, маннит-солевой агар, среды Эндо, Сабуро). Идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам проводили с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40. Основными возбудителями НП (результаты посевов БАЛ) были грамотрицательные

300 mg 2 times/day. Prescription of inhaled antibiotics did not change the systemic antibacterial therapy regimen. Prior to antibiotic inhalation, tracheobronchial tree suction and ventilator inspiratory phase elongation were performed. Inhaled tobramycin was administered with the aid of nebuliser «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ireland) following the manufacturer's instructions. Moistener-free breathing circuit was used; for the period of inhalation, filter/heat and moisture exchanger was removed and placed on the expiratory valve; the nebuliser was placed on the lung ventilator (LV) at the point of inspiratory line connection or on the circuit inspiratory line at a distance of 30 cm from the T-piece; breathing volume of about 500 ml was used, gas flow was about 40 l/min, inspiration to expiration ratio was more than S, flow trigger was switched off; inhalation was carried out for 30 min. At the end of inhalation, the residual volume of the drug in the nebuliser was checked and decontamination of the latter was performed [1–2].

In all patients included in the study, on the inclusion day, days 5 and 7 of the study, bronchoalveolar lavage fluid (BAL) was sampled for microbiological assay (bacteriological analyzer «VITEK Compact», Biomerieux, France). Titer of microorganisms in BAL exceeding 104 CFU/ml was considered diagnostic. The criterion of microorganism's multiple drug resistance was its resistance to three classes of antibiotics and more. Blood was sampled from patients' peripheral vein by aseptic techniques. For one analysis, 10 ml of blood was sampled into two vials each: for aerobic bacteria – Bactec™ Plus Aaerobic/F Culture Vials; for anaerobic microorganisms – Bactec™ Plus Anaerobic/F Culture Vials. The specimens received were delivered to the laboratory and placed into hemoculture analyzer Bactec 9050. The standard protocol of vial culture in the instrument is 7 days for aerobic and anaerobic vials. In the absence of bacterial growth during 7 days, a negative test result was issued. Upon detection of growth of microorganisms, Gram-stained smear from the vial was analyzed under microscope. Thereafter, the vial content was plated on solid media (Schaedler agar, 5% blood agar, mannitol salt agar, Endo agar, Sabouraud agar). Identification of microorganisms and detection of their sensitivity to antibiotics were performed using automatic microbiological analyzer WalkAway 40. The main NP agents (BAL culture results) were gram-negative bacteria and their associations – *Acinetobacter* spp. (3 patients), *K. pneumoniae* (2 patients), and *P. aeruginosa* (2 patients).

In all victims, blood serum and BAL were sampled before the next administration of antibiotics and in dynamics: at 1 hour, 3 hours, and 5 hours after administration of inhaled tobramycin. The concentration of antibiotic in the biological matrix was determined by HPLC-MS-MS technique. Samples were analyzed using liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity interfaced with mass-detector Sciex QTrap 6500+ (Sciex, USA).

Preparation of samples. Samples were prepared by precipitation with cold acetonitrile. Into 1.5-ml centrifuge tube, 100 ml of analyzed sample plasma was placed, 400 ml of acetonitrile was added, mixed on vibration shaker, kept for one minute in a freezer at -20°C. Thereafter, samples were centrifuged and supernatant was taken for subsequent analysis; when concentration of analytes in a sample was beyond the calibration curve limits, the extract was diluted with the mobile phase to an acceptable response, and concentration was re-calculated.

Chromatographic conditions – fixed phase: column Kinetex C18 (particle size 2.6 mm, 100 mm×3 mm, Phe-

бактерии — *Acinetobacter* spp. (30,5%), *K. pneumoniae* (22,0%), *B. cepacia* (13,2%) и *P. aeruginosa* (10,2%).

У всех пострадавших проводили отбор образцов сыворотки крови и БАЛ до очередного введения антибиотика и в динамике: после ингаляционного введения тобрамицина через 1 час, 3 и 5 часов. Для определения концентрации антибиотиков в биологической матрице применяли метод жидкостной хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС-МС). Пробы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity, сопряженном с масс-детектором Sciex QTrap 6500+ (фирма Sciex, США).

Пробоподготовка образцов. Образцы готовили преципитацией холодным ацетонитрилом. В центрифужную пробирку на 1,5 мл вносили 100 мкл плазмы анализируемого образца, добавляли 400 мкл ацетонитрила, перемешивали на виброВстряхивателе, выдерживали в течение минуты в морозильной камере при -20°C. Затем образцы центрифугировали и отбирали супернатант для последующего анализа, при концентрации анализов в образце, выходящей за пределы калибровочной кривой, экстракт разбавляли подвижной фазой до приемлемого отклика и пересчитывали концентрацию.

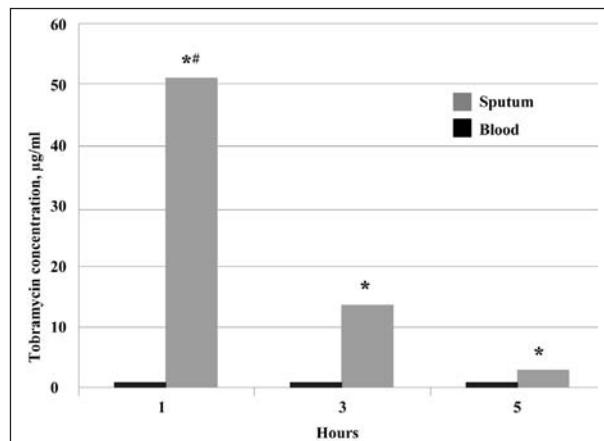
Условия хроматографического анализа — стационарная фаза колонка Kinetex C18 (размер частиц 2.6 мкм, 100 мм×3 мм, Phenomenex, США). Подвижная фаза А — 0,2% муравьинная кислота в воде, В — ацетонитрил. Градиент начинался с 60% фазы А и доходил до 98%, скорость 0,3 мл/мин. Температура колонки — 30°C. Объем вводимого образца — 5 мкл. Общее время анализа — 5 мин.

Условия масс-спектрометрического определения — детектор с ионизацией электрораспылением (ESI) работал в режиме положительной полярности, температура нагревания источника составляла 550°C, потоки инертного газа (азота) от 35 до 45 л/мин, сила тока на небулайзере 3А. Детектор фиксировал следующие МРМ-переходы 468,2→163,1 для тобрамицина и 267→74 для атенолола (внутренний стандарт), потенциал декластеризации (DP) для определяемых веществ составлял 40–61В, потенциал выхода (EP) -10–18В, энергия столкновения (CE) для определяемых анализов составляла от 25 до 35В. Время выхода тобрамицина при данных условиях — 1,98±0,2 мин., внутреннего стандарта 2,25±0,2 мин. Методика соответствовала всем требованиям, предъявляемым к аналитическим методам. Матричный эффект значимого влияния не оказывал.

Статистический анализ полученных данных выполнили при помощи пакета Statistica 10,0. Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), Mann-Whitney тест. Достоверным считали различие при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика концентрации тобрамицина в крови и мокроте представлена на рисунке. В течение всего периода измерений концентрация тобрамицина в БАЛ была закономерно выше концентрации тобрамицина в крови. В связи с малой выборкой достоверных различий между концентрациями тобрамицина в крови и БАЛ выявлено не было. Динамика концентраций тобрамицина была следующей:



Динамика концентрации тобрамицина в крови и мокроте.
Dynamics of tobramycin concentration in blood and sputum.

Note. * — reliable difference between antibiotic concentration in blood and sputum in each point of measurement ($P<0,05$, Mann-Whitney test). # — reliable difference in blood antibiotic concentration between hr. 1 and hr. 5 after inhalation ($P<0,05$, Mann-Whitney test).

Примечание. Tobramycin concentration, µg/ml — концентрация тобрамицина, мкг/мл; Blood — кровь; Sputum — мокрота; hrs — часы. * — достоверное различие между концентрацией антибиотика в крови и мокроте в каждой точке измерения ($p<0,05$, тест Манна–Уитни). # — достоверное различие между концентрацией антибиотика в крови на 1 ч и 5 ч после ингаляции ($p<0,05$, тест Манна–Уитни).

nomenex, USA); mobile phase A — 0.2% aqueous formic acid, B — acetonitrile. Gradient was phase A 60% up to 98%, flow rate was 0.3 ml/min. Column temperature was 30°C. Injected sample volume was 5 ml. The total time of analysis was 5 min.

Mass-spectrometry conditions — electrospray ionization (ESI) detector ran in positive polarity mode, source heating temperature was 550°C, inert gas (nitrogen) flow rate was 35 to 45 l/min, current strength to nebulizer was 3A. The detector recorded the following MRM-transitions: 468.2→163.1 for tobramycin and 267→74 for atenolol (in-house reference sample), declustering potential (DP) for analytes amounted to 40–61V, exit potential (EP) -10–18C, collision energy (CE) for assayed analytes was 25 to 35V. Tobramycin exit time under these conditions was 1.98±0.2 min., that of the in-house reference sample — 2.25±0.2 min. The method complied with all requirements to analytical methods. The matrix effect did not render significant influence.

Statistical analysis of data obtained was performed using Statistica 10.0 software. Generally recognized mathematic and statistical methods of calculating basic characteristics of sampling distributions were used: arithmetic mean (M), standard deviation (σ), non-parametric tests (Mann-Whitney test). Difference was considered significant at $P<0.05$.

Results and Discussion

The dynamics of tobramycin concentration in blood and sputum is shown in Fig. During the whole period of measurements, BAL tobramycin concentration was expectedly higher than blood tobramycin concentration. A reliable decrease of sputum tobramycin concentration by hour 5 versus hour 1 was recorded ($P=0.0000$, Mann-Whitney test).

1 ч. кровь/БАЛ 0.96 ± 0.44 мкг/мл / 49,6 мкг/мл;
3 ч. кровь/БАЛ 0.98 ± 0.82 мкг/мл / 15,5 мкг/мл;
5 ч. кровь/БАЛ 0.79 ± 0.83 мкг/мл / 3,5 мкг/мл.

Применение ингаляционного тобрамицина в качестве дополнения к системным сопровождается снижением титра микроорганизмов в мокроте вплоть до их эрадикации (72% пациентов), что косвенно доказывает высокую местную концентрацию антибиотика; минимальным количеством системных побочных эффектов, что косвенно доказывает минимальную системную адсорбцию антибиотика [3, 5]. Известно, что при ингаляционном применении тобрамицина преимущественно остается в дыхательных путях, не проникает через эпителий. Биодоступность тобрамицина зависит от техники ингаляции и состояния дыхательных путей [6–7]. По данным немногочисленных исследований, большинство из которых носят экспериментальный характер или выполнены в категории пациентов муковисцидозом, его концентрация колеблется в широких пределах [6–10]. Через 10 мин после ингаляции 300 мг ИТ средняя концентрация тобрамицина в мокроте составляет 1237 мкг/г (данные крайне вариабельны – 35–7414 мкг/г) [6–11]. Через 2 ч после ингаляции концентрация тобрамицина составляет 14% от концентрации через 10 мин. Средняя сывороточная концентрация тобрамицина через 1 ч после ингаляции 300 мг ИТ у больных с муковисцидозом составляет 0,95 мкг/мл [12–15]. Тобрамицин, как и все аминогликозиды, в значительной степени связывается с тканями, что определяет его токсичность, но не накапливается в мокроте. Выводится преимущественно с мокротой, незначительная часть – путем клубочковой фильтрации. $T_{1/2}$ тобрамицина из сыворотки – примерно 2 ч [16–20].

Заключение

Полученные результаты подтверждают высокие локальные концентрации тобрамицина в мокроте и низкие в крови, что корреспондируют с данными фармакокинетических исследований и результатами клинических исследований эффективности ингаляционного тобрамицина: концентрация тобрамицина в мокроте значительно (в 20–25 раз) превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства вирусных агентов НП, при этом концентрация тобрамицина в крови минимальна. Продолжается набор материала данного исследования.

Литература

- Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. 2-е изд. М.: МИА; 2016: 176. ISBN 978-5-9986-0284-9
- Кузовлев А.Н., Гречко А.В. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние, проблемы и перспективы развития (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 69–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84
- Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. *Anestesiologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (4): 55–61. PMID: 26596034

The dynamics of tobramycin concentrations was as follows:

1 hr. blood/BAL 0.96 ± 0.44 mg/ml / 51.1 ± 1.43 mg/ml ($P=0.02$, Mann-Whitney test);
3 hrs. blood/BAL 0.98 ± 0.82 mg/ml / 13.7 ± 0.98 mg/ml ($P=0.02$, Mann-Whitney test);
5 hrs. blood/BAL 0.79 ± 0.83 mg/ml / 3.4 ± 1.23 mg/ml ($P=0.02$, Mann-Whitney test).

Application of inhaled tobramycin as adjuvant to systemic therapy is accompanied with decreased titer of microorganisms in sputum down to eradication (72% of patients), which indirectly proves high local concentration of antibiotic; minimal systemic side-effects, which indirectly proves minimal systemic adsorption of antibiotic [3, 5]. It is known that when inhaled, tobramycin remains mostly in the respiratory tract, it does not penetrate through epithelium. Tobramycin bioavailability depends on inhalation technique and respiratory tract condition [6–7]. According to few studies, most of them being experimental or performed in mucoviscidosis patients, the concentration varies within a wide range [6–10]. 10 minutes after inhalation of 300 mg of IT, the mean concentration of tobramycin in sputum equals to 1237 mg/g (the data are extremely variable – 35–7414 mg/g) [6–11]. 2 hours after inhalation, tobramycin concentration equals to 14% of the 10 min. concentration. Mean serum tobramycin concentration 1 hr. after inhalation of 300 mg of IT in mucoviscidosis patients amounts to 0.95 mg/g [12–15]. Tobramycin, as all aminoglycosides, largely binds with tissues, which determines its toxicity, but it is not accumulated in sputum. It is eliminated mostly with sputum, a minor fraction – by glomerular filtration. Serum tobramycin $T_{1/2}$ is 2 hours approximately [16–20].

Conclusion

The results obtained confirm high local concentrations of tobramycin in sputum and low concentrations in blood, which corresponds to pharmacokinetic studies and clinical studies of the efficacy of inhaled tobramycin: sputum tobramycin concentration exceeds significantly (20–25 times) the minimal suppressing concentration for most NP agents, blood tobramycin concentration being minimal. Gathering of material in this study continues.

References

- Gelfand B.R. (ed.). Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines. 2-nd ed. Moscow: Meditsinsko Informatsionnoe Agentstvo; 2016: 176. ISBN 978-5-9986-0284-9. [In Russ.]
- Kuzovlev A.N., Grechko A.V. Inhaled antibiotics in reanmatology: problem state and development prospects (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanmatology*. 2017; 13 (5): 69–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84. [In Russ., In Engl.]
- Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M. Inhaled antibiotics in treatment of nosocomial pneumonia. *Anestesiologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (4): 55–61. PMID: 26596034. [In Russ.]

4. Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., Luyt C., Riera J., Palmer L., Pereira J., Felton T., Dhanani J., Bassetti M., Welte T., Roberts J. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (9): 629-639. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. PMID: 28412382
5. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Черненская Т.В., Тарабрин Е.А., Кузовлев А.Н. Раннее назначение ингаляционного тобрамицина пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 211-216.
6. Bos A.C., Mouton J.W., van Westreenen M., Andrinopoulou E.R., Janssens H.M., Tiddens H.A.W.M. Patient-specific modelling of regional tobramycin concentration levels in airways of patients with cystic fibrosis: can we dose once daily? *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (12): 3435-3442. DOI: 10.1093/jac/dkx293. PMID: 29029057
7. Falagas M.E., Trigkidis K.K., Vardakas K.Z. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: a systematic review. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015; 45 (3): 221-233. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.008. PMID: 25533880
8. Li M., Byron P.R. Tobramycin disposition in the rat lung following airway administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 347 (2): 318-324. DOI: 10.1124/jpet.113.207415. PMID: 24008335
9. Marchand S., Grégoire N., Brillault J., Lamarche I., Gobin P., Couet W. Biopharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 3. Tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59 (10): 6646-6647. DOI: 10.1128/AAC.01647-15. PMID: 26239992
10. Griesse M., Eismann C., Börner G., Denk O., Schierholz J.M., Keller M., Mazzurek H., Kappler M. A pharmacokinetics and safety comparison of a highly concentrated tobramycin solution with TOBI. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (3): 185-192. DOI: 10.1089/jamp.2012.1022. PMID: 23789705
11. van Velzen A.J., Bos A.C., Touw D.J., Tiddens H.A., Heijerman H.G., Janssens H.M. Pharmacokinetics and tolerability of once daily double dose tobramycin inhalation in cystic fibrosis using controlled and conventional nebulization. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (3): 273-280. DOI: 10.1089/jamp.2015.1259. PMID: 26716357
12. Orizondo R.A., Fabiilli M.L., Morales M.A., Cook K.E. Effects of emulsion composition on pulmonary tobramycin delivery during antibacterial perfluorocarbon ventilation. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (3): 251-259. DOI: 10.1089/jamp.2015.1235. PMID: 26741303
13. Hoppentocht M., Akkerman O.W., Hagedoorn P., Alffenaar J.W., van der Werf T.S., Kerstjens H.A., Frijlink H.W., de Boer A.H. Tolerability and pharmacokinetic evaluation of inhaled dry powder tobramycin free base in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0149768. DOI: 10.1371/journal.pone.0149768. PMID: 26959239
4. Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., Luyt C., Riera J., Palmer L., Pereira J., Felton T., Dhanani J., Bassetti M., Welte T., Roberts J. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (9): 629-639. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. PMID: 28412382
5. Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K., Chernenkaya T.V., Tarabrin E.A., Kuzovlev A.N. Early administration of inhaled tobramycin to victims with severe multiple trauma. *Pulmonologiya*. 2015; 25 (2): 211-216. [In Russ.]
6. Bos A.C., Mouton J.W., van Westreenen M., Andrinopoulou E.R., Janssens H.M., Tiddens H.A.W.M. Patient-specific modelling of regional tobramycin concentration levels in airways of patients with cystic fibrosis: can we dose once daily? *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (12): 3435-3442. DOI: 10.1093/jac/dkx293. PMID: 29029057
7. Falagas M.E., Trigkidis K.K., Vardakas K.Z. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: a systematic review. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015; 45 (3): 221-233. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.008. PMID: 25533880
8. Li M., Byron P.R. Tobramycin disposition in the rat lung following airway administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 347 (2): 318-324. DOI: 10.1124/jpet.113.207415. PMID: 24008335
9. Marchand S., Grégoire N., Brillault J., Lamarche I., Gobin P., Couet W. Biopharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 3. Tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59 (10): 6646-6647. DOI: 10.1128/AAC.01647-15. PMID: 26239992
10. Griesse M., Eismann C., Börner G., Denk O., Schierholz J.M., Keller M., Mazzurek H., Kappler M. A pharmacokinetics and safety comparison of a highly concentrated tobramycin solution with TOBI. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (3): 185-192. DOI: 10.1089/jamp.2012.1022. PMID: 23789705
11. van Velzen A.J., Bos A.C., Touw D.J., Tiddens H.A., Heijerman H.G., Janssens H.M. Pharmacokinetics and tolerability of once daily double dose tobramycin inhalation in cystic fibrosis using controlled and conventional nebulization. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (3): 273-280. DOI: 10.1089/jamp.2015.1259. PMID: 26716357
12. Orizondo R.A., Fabiilli M.L., Morales M.A., Cook K.E. Effects of emulsion composition on pulmonary tobramycin delivery during antibacterial perfluorocarbon ventilation. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (3): 251-259. DOI: 10.1089/jamp.2015.1235. PMID: 26741303
13. Hoppentocht M., Akkerman O.W., Hagedoorn P., Alffenaar J.W., van der Werf T.S., Kerstjens H.A., Frijlink H.W., de Boer A.H. Tolerability and pharmacokinetic evaluation of inhaled dry powder tobramycin free base in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0149768. DOI: 10.1371/journal.pone.0149768. PMID: 26959239

Поступила 09.05.18

Received 09.05.18

Уважаемые Авторы журнала «Общая реаниматология»!

Обращаем ваше внимание на обновление Правил для авторов.

Обновленные Правила для авторов в редакции 25 сентября 2018 г. содержат разъяснения по оформлению аффилиации авторов, рисунков и таблиц; дополнения в разделах «правовые и этические аспекты публикации рукописи», «отправка материалов для публикации», «структурные разделы статей и рекомендации по их описанию», «библиография».

Обновленные Правила для авторов размещены на сайте журнала: www.reanimatology.com