

Ashley R. Deschamp, Rebecca S. Pettit, Jennifer A. Donaldson, James E. Slaven and Stephanie D. Davis, США

Безпечність внутрішньовенного застосування тобраміцину в комбінації з різноманітними антипсевдомонадними антибіотиками у дітей із муковісцидозом

Вагому роль у перебігу захворювання та смертності пацієнтів з муковісцидозом відіграє хронічна легенева інфекція, викликана синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*). Рецидивуюча інфекція із *P. aeruginosa* викликає хронічне запалення, що призводить до незворотного ураження легень і зниження їх функціональної здатності.

Вже давно застосування антибіотиків є основним компонентом терапевтичних схем при легневих загостреннях у пацієнтів з муковісцидозом. Раніше таким пацієнтам призначали аміноглікозиди кілька разів на день. Однак бактерицидна дія цих препаратів залежить від концентрації антибіотика. Прийом дози антибіотика один раз на добу дозволяє досягти його достатньо високої максимальної концентрації у співвідношенні до мінімальної інгібуючої концентрації, тим самим посилюючи бактерицидну дію на *P. aeruginosa*, у порівнянні з традиційним багаторазовим режимом дозування (БРД). Крім того, одноразовий режим дозування (ОРД) допускає падіння концентрації антибіотика нижче встановлених меж і забезпечує присутність інтервалу, «вільного» від препаратів, що може значно знизити ризик нефротоксичності.

Проте терапія аміноглікозидами все ще асоціюється із несприятливими побічними ефектами, тим самим спонукаючи провідних дослідників до пошуку найбезпечнішого та найефективнішого режиму дозування даних препаратів. Дослідження, які вивчали безпечність одноразового в/в введення аміноглікозидів, показали, що таке дозування було безпечним та ефективним у лікуванні загострень муковісцидозу, викликаних *P. aeruginosa*. TOPIC (The Tobramycin Once-Daily Prescribing in Cystic Fibrosis) – велике рандомізоване контрольоване дослідження ефективності в/в введення тобраміцину один раз на добу в поєднанні з цефтазидимом, в якому брали участь 244 пацієнта, серед яких 125 – діти. Воно показало, що тобраміцин у ОРД такий же ефективний, як і при БРД, а також, можливо, менш нефротоксичний у дітей із муковісцидозом. Згідно з рекомендаціями Фундації по муковісцидозу, лікування пацієнтів з легневими загостреннями, викликаних *P. aeruginosa*, повинно проводитися двома антибактеріальними препаратами, один із яких – аміноглікозид. У сучасних рекомендаціях зазначено, що для лікування загострень з боку легень у пацієнтів з муковісцидозом застосовують аміноглікозиди IV покоління в/в у ОРД. У ході опитування встановлено, що 61% усіх акредитованих центрів по терапії муковісцидозу застосовують тобраміцин в/в у ОРД. Однак на даний час інформації щодо ефективності антибактеріальної терапії тобраміцином в ОРД та БРД у комбінації з іншим препаратом антипсевдомонадної дії (за виключенням цефтазидину) недостатньо. В цьому звіті ми представляємо наш досвід застосування тобраміцину в/в у ОРД у поєднанні з іншими антипсевдомонадними антибіотиками.

Матеріали та методи

У цей огляд увійшли пацієнти з муковісцидозом ≤ 18 років, з легневими загостреннями, які перебували на стаціонарному лікуванні. Діагноз легеневого загострення був встановлений лікарем-пульмонологом на підставі таких клінічних симптомів, як кашель, задишка, зміни в мокротинні та/або втра- та маси тіла.

Зібрані демографічні та клінічні дані включають тривалість лікування, інформацію про застосовувані протипсевдомонадні препарати, вихідні показники та пікові концентрації сироваткового креатиніну, дози тобраміцину, результати спірометрії на початку та в кінці терапії антибіотиками. Тривалість антибіотикотерапії визначалася лікарем-пульмонологом.

Результати

Характеристика пацієнта

Загалом до аналізу було включено 35 осіб. Їх поділили на дві групи. Одна отримувала тобраміцин в ОРД, а інша – в БРД. Група з ОРД отримувала тобраміцин в/в кожні 24 год, а група з БРД – кожні 8 або 12 год. Середній вік учасників $11,3 \pm 5,7$ року в групі з ОРД та $13,1 \pm 4,4$ року в групі з БРД ($p=0,34$). Середній показник індексу маси тіла $17,3 \pm 2,4$ у групі з ОРД та $17,2 \pm 2,8$ у групі з БРД ($p=1$). Лише один учасник дослідження приймав інгаляційні антибіотики під час терапії. Для оцінки функції нирок використовувалися показники креатиніну в сироватці крові та швидкість клубочкової фільтрації. Вихідний рівень креатиніну плазми крові був нормальним в обох групах та суттєво не відрізнявся.

Антибіотики та результати

Усім учасникам дослідження вводили в/в тобраміцин. Більшість пацієнтів приймали піперацилін-тазобактам як другий антипсевдомонадний антибіотик (45%, $n=9$ у групі з ОРД; 40%, $n=6$ у групі з БРД, $p=1$). Тривалість в/в терапії аміноглікозидами суттєво не відрізнялася у двох групах (з ОРД стаціонарно $10,7 \pm 5,5$ днів) проти БРД стаціонарно $9,4 \pm 4,8$ днів, $p=0,49$). Тривалість терапії амбулаторно для групи з ОРД становила $10,9 \pm 3,4$ днів порівняно з групою з БРД, в якій вона становила $8,7 \pm 4,8$ днів ($p=0,26$). Середній вихідний рівень креатиніну склав $0,49 \pm 0,14$ мг/дл в групі з ОРД та $0,62 \pm 0,23$ мг/дл у групі з БРД без значущої різниці між групами ($p=0,07$). Показники креатиніну внаслідок проведеної терапії змінилися несуттєво і не були статистично значущими в обох групах.

Легеневу функцію вимірювали на початку і в кінці в/в терапії антибіотиками. Оцінювалися такі показники: форсована ємність легень, об'єм форсованого видиху за 1 секунду та форсований експіраторний потік між 25 і 75% життєвої ємності. Всі вищевказані показники покращилися після проведеної в/в антибіотикотерапії.

Обговорення

У нашому огляді ми показуємо клінічно значущі покращення діяльності легень за відсутності нефротоксичності в обстежуваних пацієнтів з муковісцидозом. Учасникам дослідження в/в вводили тобраміцин в ОРД та БРД у комбінації з різноманітними антибіотиками другої ланки в боротьбі із синьогнійною паличкою. Для лікування легневих загострень, збудником яких, ймовірно, є *P. aeruginosa*, на підставі рекомендацій Фундації по муковісцидозу застосовуються два види антибіотиків: аміноглікозиди в/в у комбінації з різноманітними антипсевдомонадними антибіотиками другої ланки. Саме тому доречно враховувати безпечність та ефективність цих комбінацій. Найголовнішим є те, що ми демонструємо безпечність та ефективність терапії аміноглікозидом в ОРД в/в у поєднанні з ще одним антипсевдомонадним антибіотиком, оскільки ця схема відповідає найбільш актуальним рекомендаціям.

На даний момент опубліковані результати двох клінічних досліджень, у яких вивчалася ефективність в/в введення в ОРД аміноглікозидів у дітей. У першому рандомізованому клінічному випробуванні взяли участь 22 пацієнта з муковісцидозом, середній вік 11 років. У дослідженні порівнювалися одноразове і триразове в/в введення тобраміцину. Обидві групи додатково отримували другий антибіотик – цефтазидим. Після закінчення дослідження було повідомлено про клінічне покращення стану пацієнтів в обох групах без наявної нефро- чи ототоксичної дії, без статистично значущої різниці між двома групами. Автори дослідження зробили висновок, що застосування тобраміцину в ОРД у поєднанні з цефтазидимом було безпечним та ефективним у лікуванні загострень муковісцидозу, спричинених *P. aeruginosa*.

Наступне дослідження порівняло безпечність та ефективність монотерапії тобраміцином ОРД при в/в застосуванні у порівнянні із звичною терапією – в/в тричі на добу в поєднанні з цефтазидимом при гострих легневих загостреннях муковісцидозу, збудником яких є *P. aeruginosa*.

У дослідженні брав участь 51 пацієнт. Учасників у рандомному порядку було поділено на 2 групи. У групі звичайної терапії середній вік пацієнтів становив 16 років, а у групі монотерапії тобраміцином – 14 років. Після проведення дослідження було зазначено, що монотерапія тобраміцином в ОРД виявилася настільки ж ефективною та безпечною, як звичайна терапія тобраміцином (тричі на добу в поєднанні з цефтазидимом).

Обидва дослідження показали, що в/в застосування тобраміцину 1 раз на добу є однаково безпечним і ефективним, як і традиційне дозування тричі на добу.

Метааналіз, який включив 24 клінічних дослідження, вивчав розширений інтервал введення аміноглікозидів для терапії дітей з різними захворюваннями, в тому числі у 3 дослідженнях брали участь пацієнти з муковісцидозом. Цей метааналіз показав відсутність значущої різниці

в показниках невдачі, первинної нефротоксичності чи ототоксичності між ОРД чи БРД в/в введення аміноглікозидів.

На основі результатів функціональних легневих тестів, отриманих у ході дослідження TOPIC, було підсумовано, що в/в застосування тобраміцину 1 раз на добу мало таку ж ефективність у лікуванні легневих загострень, як і багаторазове введення. Також, ОРД є менш нефротоксичним для дітей. Усі пацієнти, що були включені до цього клінічного випробування, отримували другий протипсевдомонадний антибіотик – цефтазидим – у поєднанні з тобраміцином. У дослідження не був включений жоден інший антибіотик, окрім зазначених.

Результати наведених досліджень оцінювали клінічну ефективність різних схем прийому антибактеріальної терапії. Одна з груп дослідників оцінювала на основі фармакокінетичних показників безпечність в/в терапії тобраміцину 1 раз на добу у 18 пацієнтів з муковісцидозом. Середній вік учасників дослідження становив 24,6 року; також серед них було 2 дітей. Доза тобраміцину становила від 7 до 15 мг/кг на добу (середня доза становить 11,9 мг/кг на добу). Жоден інший протипсевдомонадний препарат другої ланки у дослідженні не використовували. Були виміряні пікові сироваткові концентрації, середній загальний кліренс, об'єм розподілу та період напіввиведення тобраміцину. У ході дослідження не було зареєстровано жодного епізоду ото- чи нефротоксичності.

Поєднавши та проаналізувавши фармакокінетичні та клінічні дані, автори дослідження зробили висновок, що терапія тобраміцином в ОРД може використовуватися для безпечного лікування легневих загострень у пацієнтів з муковісцидозом.

У 2012 р. був опублікований огляд 4 досліджень (2 з яких описані вище), які оцінювали ефективність та токсичність одноразового в/в введення тобраміцину на противагу триразовому при легневих загостреннях у пацієнтів з муковісцидозом. У цих дослідженнях брали участь 328 пацієнтів. В одному дослідженні учасниками були лише дорослі пацієнти. 30 людей отримували тобраміцин в/в 1 раз на добу, 19 – тричі на добу. Також застосовувалися такі протипсевдомонадні засоби, як піперацилін, тазоцин, азтреонам, ацлоцилін, меропенем, іміпенем, цефтазидим, які були вибрані після посіву мокротиння пацієнтів та оцінки чутливості. В обох групах в учасників дослідження відзначено значне поліпшення дихальної функції, яка була виміряна відповідними легневими функціональними пробами. В жодній групі не було зафіксовано суттєвих змін у функціонуванні нирок. Але необхідно провести масштабне багатоцентрове дослідження для підтвердження отриманих результатів.

Метою ще одного дослідження було визначення ефективності безперервної терапії цефтазидимом тричі на добу при одночасному в/в введенні тобраміцину 1 раз на добу пацієнтам з муковісцидозом. Дослідження включало 56 пацієнтів, середній вік яких становив 14,4 року. Було з'ясовано, що обидва методи терапії є ефективними; це підтверджено позитивною клінічною динамікою та результатами функціональних тестів легень. Показники креатиніну не вимірювалися.

На основі огляду відповідної літератури зроблено висновок, що в/в застосування тобраміцину є однаково ефективним і при одноразовому, і при багаторазовому введенні для лікування легневих загострень у пацієнтів з муковісцидозом. Також, згідно з даними, отриманими у дослідженні TOPIC, терапія в ОРД чинить менший нефротоксичний вплив на дітей.

Висновок

В/в введення тобраміцину в ОРД у комбінації з іншими антипсевдомонадними антибіотиками не викликає нефротоксичності у дітей з муковісцидозом та призводить до помітного покращення функції легень. У зв'язку з тим, що середній вік життя пацієнтів з муковісцидозом зростає, проведення курсів в/в введення антибіотиків, які є безпечними, ефективними та знижують ризик токсичності, є надзвичайно важливим.

Ashley R Deschamp et al. Safety of intravenous tobramycin in combination with a variety of anti-pseudomonal antibiotics in children with cystic fibrosis. SAGE Open Medicine. V. 5: 1-6. 2017. Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/2050312117736694

Переклала з англ. Ольга Мигалатюк



БРАКСОН

Тобраміцин 40 мг/1 мл, по 1 або 2 мл в ампулі

**ВИСОКА
АКТИВНІСТЬ
ПРОТИ ГР(-)
РЕЗИСТЕНТНОЇ
ФЛОРИ¹**

**БЕЗ
ВІКОВИХ
ОБМЕЖЕНЬ²**

**ЄДИНА
ІН'ЄКЦІЙНА
ФОРМА
ТОБРАМІЦИНУ³**



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу БРАКСОН (BRAXSON)

Склад: діюча речовина: тобраміцин; 1 мл розчину містить тобраміцину (у формі сульфату) 40 мг; допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію сульфід безводний, вода для ін'єкцій.

Показання. Тяжкі інфекційні захворювання, спричинені мікроорганізмами, чутливими до препарату:

- **інфекційні захворювання нижніх дихальних шляхів, в т.ч. пневмонія, бронхопневмонія та гострий бронхіт, абсцес легень;**
- інфекційні захворювання центральної нервової системи, в т.ч. менінгіт, септицемія та сепсис новонароджених;
- інфекційні захворювання черевної порожнини, в т.ч. перитоніт;
- ускладнені та рецидивуючі інфекційні захворювання сечових шляхів, такі як пієлонефрит та цистит;
- захворювання шкіри, кісток та м'яких тканин, в т.ч. опіки.

Тяжкі стафілококові інфекції, у випадках, коли пацієнту протипоказані пеніциліни та інші препарати з нижчим ризиком токсичності і коли застосування тобраміцину є доцільним, на думку лікаря, що підтверджується результатами тестування на чутливість бактерій.

Протипоказання. Підвищена чутливість до тобраміцину або інших аміноглікозидних антибіотиків. Неврит слухового нерва, тяжка хронічна ниркова недостатність.

Побічні реакції. З боку травної системи: нудота, блювання, діарея, порушення функції печінки (підвищення активності печінкових трансаміназ, лактатдегідрогенази, гіпербілірубінемія). З боку органів кровотворення: анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз. З боку нервової системи: головний біль, нейротоксична дія (нервовий тик, парестезія, епілептичні напади); нервово-м'язова блокада (утруднене дихання, сонливість, слабкість). З боку органів чуття: ототоксичність (часткова або повна двостороння глухота, дзвін, гул або відчуття закладення вух), вестибулярні та лабіринтні порушення (порушення координації, запаморочення, нудота, блювання, порушення рівноваги). З боку сечовидільної системи: нефротоксичність (олігурія, циліндрурія, протеїнурія, значне збільшення або зменшення частоти сечовиділення, поліурія; поява ознак ниркової недостатності – підвищення концентрації креатиніну та азоту сечовини, спрага, зниження апетиту, нудота, блювання). Алергічні реакції: свербіж шкіри, гіперемія шкіри, висипання, лихоманка, ангіоневротичний набряк, еозинофілія. Лабораторні показники: гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіпомангніємія.

Номер реєстраційного посвідчення: UA/14026/01/01, Наказ МОЗ №31 від 21.01.2016 Перед призначенням Браксон (Braxson), будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції.

Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів й для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує використовувати Браксон (Braxson) в цілях, які відрізняються від тих, які прописані в інструкції.

1. Я. О. Дзюблик. Шляхи подолання антибіотикорезистентності при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пulьмонологія, Алергологія, Риноларингологія» № 2 (39), травень 2017 р.

2. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Браксон (Braxson).

3. Станом на 1.12.2019 р. за даними сайту «Державний реєстр лікарських засобів України», <http://www.drz.gov.ua>

ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

