

Сравнение антибактериальной активности ингаляционных форм препаратов тобрамицина

В. В. ПИСАРЕВ

Научно-производственный центр Пробиотек, Москва

Comparison of Antibacterial Activities of Tobramycin Inhalation Solutions

V. V. PISAREV

RPC Probiotech, Moscow

Проведена сравнительная оценка по спектру антибактериального действия лекарственных препаратов тобрамицина (растворы для ингаляций): Тобрамицин-Гобби производства «Гобби Новаг С.А.», Аргентина, Тоби — (раствор для ингаляций 60 мг/мл) производства «Кардинал Хелс Инк», США. В работе были использованы 75 клинических изолятов микроорганизмов из коллекции Государственного научного центра по антибиотикам и эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Показано, что лекарственные формы тобрамицина, Тобрамицин-Гобби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) производства «Гобби Новаг С.А.», Аргентина, и Тоби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) производства «Кардинал Хелс Инк», США, идентичны по спектру антибактериального действия.

Ключевые слова: лекарственные формы тобрамицина, антибактериальная активность

Antibacterial spectra of Tobramycin-Gobby (solution for inhalation 60 mg/ml, «GobbyNovag C.A.», Argentina) and Toby (solution for inhalation 60 mg/ml, «Cardinal Health Inc.», USA) were estimated comparatively. The estimation involved 75 clinical isolates of microorganisms from the Culture Collection of the National Research Centre of Antibiotics and standard strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. It was shown that Tobramycin-Gobby (solution for inhalation 60 mg/ml, «GobbyNovag C.A.», Argentina) and Toby (solution for inhalation 60 mg/ml, «Cardinal Health Inc.», USA) were identical by their antibacterial spectra.

Key words: tobramycin formulations, antibacterial activity.

Ингаляционные лекарственные формы антибиотиков незаменимы в лечении инфекций дыхательных путей, вызванных в первую очередь *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [1].

При ингаляционном пути введения антибиотиков в высоких концентрациях доставляются непосредственно в участок поражения, что важно при лечении персистирующих инфекций. В то же время при применении ингаляционных форм снижается риск системной токсичности аминокликозидов. Среди таких антибиотиков наибольшее распространение получил ингаляционный тобрамицин для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом. Препарат блокирует 30S субъединицу рибосом и тормозит синтез белка (бактериостатическое действие). В более высоких концентрациях он нарушает функцию цитоплазматических мембран, вызывая гибель клетки. То-

брамицин высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, а также в отношении *Escherichia coli*, *Proteus* spp. (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, индолположительные и индолотрицательные штаммы), *Klebsiella* spp. (*Klebsiella pneumoniae*), *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Enterobacter* spp. (*Enterobacter aerogenes*), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii*, *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginacola*), некоторые виды *Neisseria* spp. (в том числе *Neisseria gonorrhoeae*).

Тобрамицин активен также в отношении грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. (включая *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, в том числе штаммы, продуцирующие пенициллиназу, устойчивые к пенициллинам, цефалоспорином, коагулазоотрицательные и коагулазоположительные), *Streptococcus* spp. (в том числе бета-гемолитических штаммов из группы А, некоторых негемолитических штаммов, *Streptococcus pneumoniae*), *Enterococcus* spp.

© В. В. Писарев, 2013

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, ул. Нагатинская, д. За. Редакция журнала Антибиотики и химиотерапия

Безопасность и клиническая эффективность тобрамицина доказана в многочисленных мультицентровых исследованиях. Он достоверно снижает число обострений, улучшает респираторную функцию и уменьшает колонизацию *Pseudomonas aeruginosa* в группе больных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой [2]. Появление ингаляционных препаратов тобрамицина разных производителей требует сравнение их фармакологической активности. Поэтому целью данной работы явилась сравнительная оценка по спектру антибактериального действия лекарственных препаратов тобрамицина (растворы для ингаляций): Тобрамицин-Гобби производства «Гобби Новаг С.А.», Аргентина, и Тоби — (раствор для ингаляций 60 мг/мл) производства «Кардинал Хелс Инк», США.

Материал и методы

В работе были оценены показатели следующих образцов: испытуемого препарата — Тобрамицин-ГОББИ — раствор для ингаляций 60 мг/мл (300 мг/5 мл) производства «Гобби Новаг С.А.», Аргентина, серия № ТОВ003, годен до: 08.2011 и серия № ТОВ009, годен до: 11.2013, препарата сравнения — ТОБИ — раствор для ингаляций 60 мг/мл производства «Кардинал Хелс Инк.», США, серия № Х0023, годен до: 07.2011 и серия № Х0063D, годен до: 05.2014.

Для оценки спектра антибактериального действия препаратов определяли значения минимальной подавляющей рост микроорганизмов концентрации (МПК) микрометодом серийных двукратных разведений в бульоне Мюллера-Хинтон (BioMerieux S.A.). Исследования проводили в соответствии с рекомендациями [3].

В работе были использованы клинические штаммы микроорганизмов из коллекции Государственного научного центра по антибиотикам и эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Эталонные штаммы использованы для определения контроля условий проводимого исследования. При исследовании чувствительности к антимикробным препаратам контрольных штаммов полученные значения МПК соответствовали стандартным значениям, что свидетельствовало о точности соблюдения условий постановки эксперимента. Результаты определения чувствительности клинических изолятов, полученные в этих условиях, были достоверными.

При соблюдении стандартных условий методики значения МПК эталонных штаммов не выходили за доверительные пределы, приведённые ниже:

- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (0,12—1,0) мкг/мл;
- *Escherichia coli* ATCC 25922 (0,25—1,0) мкг/мл;
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (0,25—1,0) мкг/мл.

Для приготовления инокулята из изолированных колоний готовили суспензию по стандарту McFarland 0,5 в физиологическом растворе. Суспензию разводили в среде Mueller–Hinton Broth II до концентрации 10^6 КОЕ/мл. Приготовленную суспензию вносили по 50,0 мкл в лунки планшета (предварительно размороженные). Инокулированные планшеты инкубировали в течение 18 ч при 37°C. За МПК принимали наименьшую концентрацию антибиотика, при которой отсутствовал видимый рост микроорганизмов. В качестве контроля использовали референтные штаммы.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительной оценки антибактериальной активности испытуемых препаратов представлены в таблице.

Как видно из данных, приведённых в таблице, колебания в значениях МПК испытуемых препаратов в отношении эталонных штаммов не выходят за доверительные пределы.

Различия в значениях МПК сравниваемых препаратов не превышают 1—2 двукратных разведений, что соответствует ошибке опыта. Поэтому следует считать, что в отношении 75 клинических изолятов и 3 эталонных штаммов оба изучаемых препарата по спектру антибактериального действия и значениям МПК практически идентичны.

Согласно клиническим исследованиям, в мокроте при хроническом инфицировании дыхательных путей в большинстве случаев высеивается *P.aeruginosa* [4]. В связи с этим в исследование было включено 15 штаммов *P.aeruginosa*, выделенных из клинического материала (трахеальный аспират, мокрота).

С учётом новых критериев (критерии MENSURA) [5] для определения чувствительности клинических изолятов к ингаляционному тобрамицину (в отношении *P.aeruginosa* считаются чувствительными, если МПК — 64 мкг/мл и устойчивыми, если МПК составляет более 128 мкг/мл) оба испытуемых препарата определены как эффективные в отношении 87% штаммов, использованных в исследовании. Следовательно, можно заключить, что лекарственные препараты тобрамицина: Тобрамицин-Гобби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) производства «Гобби Новаг С.А.», Аргентина, и Тоби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) производства «Кардинал Хелс Инк.», США, идентичны по спектру антибактериального действия.

Тобрамицин представляет собой катионную полярную молекулу, которая не сразу проходит через эпителиальные мембраны. Биологическая доступность тобрамицина может варьировать из-за индивидуальных различий в работе небулайзера и патологии дыхательных путей. Поэтому встречающиеся иногда в клинических условиях вариабельность в эффективности препаратов тобрамицина не следует относить к используемому лекарственному препарату, по крайней мере в отношении препаратов Тобрамицин-Гобби и Тоби. Причинами индивидуальной чувствительности пациентов к тому или иному препарату тобрамицина могут быть именно конструктивные особенности используемого небулайзера и доступности очага инфекции к антибактериальному веществу.

Спектр антибактериальной активности лекарственных форм тобрамицина — препаратов Тобрамицин Гобби и Тоби

Микроорганизмы	Минимальная подавляющая рост микроба концентрация (МПК), мкг/мл		Микроорганизмы	Минимальная подавляющая рост микроба концентрация (МПК), мкг/мл	
	Тобрами- цин- Гобби «Гобби Новаг С.А»	Тоби произво- дства «Карди- нал Хелс Инк»		Тобрами- цин- Гобби «Гобби Новаг С.А»	Тоби произво- дства «Карди- нал Хелс Инк»
Staphylococcus spp., чувствительные к метициллину			<i>Proteus vulgaris</i> 4	0,5	0,5
<i>S.aureus</i> ATCC 29213	0,5	1,0	<i>Proteus vulgaris</i> 73	0,25	0,25
<i>S.aureus</i> 0034	2,0	2,0	Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Citrobacter freundii		
<i>S.aureus</i> 00121	0,5	0,5	<i>Enterobacter cloacae</i> 1145	0,03	0,03
<i>S.aureus</i> 0022	0,004	0,004	<i>Enterobacter cloacae</i> 87	8,0	8,0
<i>S.aureus</i> 00123	0,25	0,25	<i>Enterobacter cloacae</i> 142	0,25	0,5
<i>S.aureus</i> 00141	0,25	0,12	<i>Enterobacter cloacae</i> 139	16,0	16,0
<i>S.aureus</i> 00132	0,008	0,008	<i>Enterobacter cloacae</i> 141	16,0	16,0
<i>S.epidermidis</i> 31-4	0,016	0,008	<i>Serratia marcescens</i> 121	4,0	4,0
<i>S.epidermidis</i> 32-20	0,03	0,03	<i>Serratia marcescens</i> 145	128,0	128,0
<i>S.epidermidis</i> 33-25	0,03	0,03	<i>Serratia marcescens</i> 1089	32,0	32,0
<i>S.epidermidis</i> 34-75	0,03	0,016	<i>Serratia marcescens</i> 1325	16,0	16,0
<i>S.epidermidis</i> 35-81	0,03	0,03	<i>Citrobacter freundii</i> 116	0,5	0,5
<i>S.epidermidis</i> 36-83	0,016	0,016	<i>Citrobacter freundii</i> 115	0,5	0,5
<i>S.epidermidis</i> 37-100	0,12	0,12	<i>Citrobacter freundii</i> 138	0,12	0,12
<i>S.epidermidis</i> 38-105	0,004	0,004	<i>Citrobacter freundii</i> 117	1,0	1,0
Escherichia coli			Acinetobacter baumannii		
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1,0	0,5	<i>Acinetobacter baumannii</i> 000169	1,0	2,0
<i>Escherichia coli</i> L-102	4,0	4,0	<i>Acinetobacter baumannii</i> 000168	16,0	16,0
<i>Escherichia coli</i> L-80	0,5	0,5	<i>Acinetobacter baumannii</i> 000170	0,5	0,5
<i>Escherichia coli</i> L-6	16,0	16,0	<i>Acinetobacter baumannii</i> 000171	32,0	32,0
<i>Escherichia coli</i> 00024	0,25	0,25	<i>Acinetobacter baumannii</i> 000172	0,06	0,06
<i>Escherichia coli</i> 00050	0,5	0,5	<i>Acinetobacter baumannii</i> 000177	64,0	64,0
<i>Escherichia coli</i> 000110	2,0	2,0	<i>Acinetobacter baumannii</i> 000183	0,12	0,12
<i>Escherichia coli</i> 000123	64,0	128,0	<i>Acinetobacter baumannii</i> 000184	0,5	0,5
<i>Escherichia coli</i> 000125	>128,0	>128,0	Pseudomonas aeruginosa		
Klebsiella pneumoniae			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,25	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 911	0,12	0,06	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 00014	16,0	16,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1024	0,25	0,25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 00013	4,0	2,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1951	8,0	8,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 00015	0,25	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> L-72	0,03	0,03	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 00016	0,25	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> L-86	128,0	128,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 00017	64,0	64,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> L-22	16,0	16,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 000102	128,00	128,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 0068	0,25	0,25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 862	0,5	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 0037	16,0	8,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 885	2,0	2,0
Proteus spp.			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 952	4,0	4,0
<i>Proteus mirabilis</i> L-34	0,06	0,06	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1367	>128,0	>128,0
<i>Proteus mirabilis</i> L-41	1,0	1,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2345	>128,0	>128,0
<i>Proteus mirabilis</i> 0083	0,06	0,06	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2508	0,5	0,5
<i>Proteus mirabilis</i> 00108	8,0	8,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1927	4,0	4,0
<i>Proteus mirabilis</i> 0017	16,0	8,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2041	16,0	16,0
<i>Proteus vulgaris</i> 2	0,25	0,25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1997	16,0	16,0
<i>Proteus vulgaris</i> 3	0,25	0,25			

ЛИТЕРАТУРА

- Dudley M. N., Loutit J., Griffith D. C. Aerosol antibiotics: considerations in pharmacological and clinical evaluation. *Curr Opin Biotechnol* 2008, 19: 637—643.
- Ramsey B. W., Pepe M. S., Quan J. M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *New Engl J Med* 1999; 340: 23—30.
- Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.2.1890-04. М.: 2004.
- Амелина Е. Л., Черняк А. В., Чучалин А. Г. Пульмонология. Приложение по муковисцидозу. 2006; 30—39.
- Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos. Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma. MENSURA, Madrid, Spain. 2005.