

## Глава 2. Аминогликозиды

Аминогликозиды, отличаясь по химической структуре от  $\beta$ -лактамных антибиотиков, так же как и последние, обладают мощным бактерицидным действием, которое развивается более быстро. В отличие от  $\beta$ -лактамов аминогликозиды не влияют на образование клеточной стенки микроорганизмов, их антибактериальный эффект связан с нарушением синтеза белка на рибосомах. Аминогликозиды принадлежат к той категории антибиотиков, степень бактерицидного действия которых зависит от концентрации в сыворотке крови. Чем выше концентрация, тем мощнее антибактериальный эффект.

По сравнению с  $\beta$ -лактамами аминогликозиды значительно более токсичны, но редко вызывают аллергические реакции. Исходя из микробиологической активности и способности преодолевать приобретенную лекарственную устойчивость, аминогликозиды разделяются на III поколения (табл. 17).

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин используют при лечении туберкулеза и некоторых зоонозных инфекций. Неомицин — наиболее токсичный аминогликозид — в настоящее время применяется только местно.

Таблица 17

### Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин Неомицин Канамицин	Гентамицин Тобramицин Нетилмицин	Амикацин

К достоинствам аминогликозидов следует отнести постантбиотический эффект в отношении грамотрицательных микроорганизмов, отсутствие «инокулюм»-эффекта<sup>1</sup>, зависимость действия от концентрации в крови и, следовательно, возможность проведения «управляемой» терапии, синергизм с  $\beta$ -лактамами, редкие случаи аллергии и идиосинкрезии, возможность применения у больных с аллергией на  $\beta$ -лактамы.

Недостатками являются вариабельность фармакокинетики, слабое проникновение в мокроту, ликвор, желчь, внутренние среды глаза; снижение активности при гипоксии и ацидозе; высокая ото- и нефротоксичность.

<sup>1</sup> Ослабление антибактериального действия в условиях высокой микробной обсемененности.

## 2.1. ОБЩИЕ СВОЙСТВА

### Спектр активности

**Грам(–) палочки:** представители семейства Enterobacteriaceae — *E. coli*, протеи, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды II–III поколений);

неферментирующие бактерии — *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (аминогликозиды II–III поколений); *S. maltophilia* и *B. cereus* устойчивы;

возбудители чумы, туляремии, бруцеллеза (стрептомицин, гентамицин).

**Грам(+) кокки:** стафилококки, кроме MRSA (аминогликозиды II–III поколений);

стрептококки (кроме *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*) и эндоцококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину.

**Грам(–) кокки:** гонококки, менингококки — умеренно чувствительны.

**Микобактерии:** *M. tuberculosis* (стрептомицин, канамицин и амикацин); *M. avium* и другие атипичные микобактерии (амикацин).

### Анаэробы устойчивы.

### Предупреждения

- ◆ Пневмококки устойчивы к аминогликозидам, поэтому их применение при внебольничной пневмонии — грубая ошибка!
- ◆ Стрептококки, включая зеленящие, в целом малочувствительны к аминогликозидам. Но при сочетании с пенициллинами (не в одном шприце!) отмечается выраженный синергизм. Поэтому при лечении, например, инфекционного эндокардита используют комбинацию бензилпенициллина (или ампициллина) с гентамицином (или стрептомицином).
- ◆ Несмотря на то что сальмонеллы и шигеллы *in vitro* чувствительны к аминогликозидам, для лечения шигеллеза и сальмонеллеза эти антибиотики не применяются в связи с плохим проникновением внутрь клеток человека, где локализуются шигеллы и сальмонеллы. Чтобы избежать ненужных исследований и не вводить клиницистов в заблуждение при интерпретации результатов определения чувствительности, не рекомендуется тестировать указанные микроорганизмы на чувствительность к аминогликозидам.

### Фармакокинетика

После приема внутрь или ректального введения всасывается менее 1% аминогликозидов (всасывание неомицина может достигать 3%). Аминогликозиды хорошо всасываются при введении в/м, достигая максимальных концентраций в сыворотке крови через 30–60 мин. Хорошо всасываются также с ожоговой и раневой поверхности, поэтому местно должны применяться с осторожностью: на ограниченных участках и в малых количествах. Кроме того, аминогликозиды способны абсорбироваться из брюшной, плевральной и суставной полостей, вследствие чего их внутриполостное и внутрисуставное введение чревато развитием резорбтивного токсического действия. При ингаляционном введении и применении в виде глазных капель всасывание незначительное.

Являясь высокогидрофильными соединениями, аминогликозиды распределяются преимущественно в сосудистом русле и внеклеточной жидкости. Их объем распределения возрастает при выраженных отеках, асците, у пациентов с обширными ожогами и при некоторых тяжелых инфекциях. Снижение объема распределения отмечается при ожирении.

По сравнению с  $\beta$ -лактамами аминогликозиды хуже проходят через различные тканевые барьеры: плохо проникают через ГЭБ (у новорожденных проницаемость увеличена) и ГОБ, в желчь. Концентрация аминогликозидов в желчи составляет 30%, а в ликворе при воспалении мозговых оболочек — 25% от уровня в сыворотке крови. Не создается высоких концентраций в бронхиальном секрете.

Таблица 18

## Степень проникновения аминогликозидов во внутренние среды организма

Высокая	Средняя	Низкая
Почки	Брюшная полость	Мокрота
Моча	Синовиальная жидкость	Ликвор
Внутреннее ухо	Бронхи	Желчь
	Плевра	Простата
	Перикард	Кости

Наибольшие концентрации аминогликозидов, превышающие их сывороточные уровни, отмечаются в ткани почек, моче, перилимфе и эндолимфе внутреннего уха. Пиковыми уровнями в моче, в 25–100 раз превышающие концентрации в крови, отмечаются в течение 1 ч после введения. Элиминация аминогликозидов из кортикального слоя почек и жидкостей внутреннего уха происходит значительно медленнее, чем из сыворотки крови ( $T_{1/2}$  — 30–100 ч). Вследствие этого небольшие концентрации антибиотиков могут определяться в моче до 10–20 дней после последнего введения. При воспалении может отмечаться накопление препаратов в полостях суставов, плевры, перикарда и брюшины (табл. 18).

Аминогликозиды не метаболизируются в печени, выводятся почками (путем клубочковой фильтрации) в неизмененном виде.  $T_{1/2}$  при нормальной функции почек составляет 1,5–3,5 ч, при почечной недостаточности может значительно (в 30–40 раз) возрастать, а при лихорадке, наоборот, укорачиваться.  $T_{1/2}$  у детей раннего возраста и особенно у новорожденных более длительный, чем у взрослых, — 5 и 8–11 ч соответственно.

## Нежелательные реакции

Как уже отмечалось, аминогликозиды более токсичны, чем  $\beta$ -лактамы. Применяя аминогликозиды, необходимо помнить о возможности развития ототоксических и нефротоксических реакций, а также нервно-мышечной блокады. Факторы риска нежелательных реакций приведены в табл. 19.

Ототоксичность может проявляться вестибуло- и/или кохлеатоксичностью и развивается вследствие поражения VIII пары черепно-мозговых нервов (частота до 25%):

- вестибулотоксичность (чаще при использовании стрептомицина и гентамицина) проявляется головокружением, тошнотой, рвотой, нистагмом, потерей равновесия (особенно в темноте). Дисфункции лабиринта обычно

предшествует головная боль средней интенсивности в течение 1–2 дней. Далее внезапно развивается острая стадия лабиринтита с головокружением, тошнотой, рвотой. Также резко она переходит в хроническую стадию ( $\approx 2$  мес.), которая сменяется компенсаторной стадией, длившейся 12–18 мес. У большинства пациентов сохраняются остаточные явления;

- ◆ кохлеатоксичность (наиболее характерна для неомицина, канамицина и амикацина) — нарушения слуха различной степени вплоть до полной глухоты, которые могут развиться через несколько недель после окончания лечения. Первоначально выпадает восприятие слуха на высоких частотах, вследствие чего больные могут ощущать звон в ушах. При прогрессировании процесса теряется слух на низких частотах и затрудняется процесс общения.

Таблица 19

#### Факторы риска нежелательных реакций, вызываемых аминогликозидами

<b>Нелекарственные</b>	
Пожилой возраст	Заболевания почек
Гипокалиемия	Вестибулопатии
Гипотензия	Ботулизм
Септический шок	Миастения
Дегидратация	Паркинсонизм
Анемия	
<b>Лекарственные</b>	
Высокие дозы аминогликозидов	
Длительное применение (более 7–10 дней)	
Короткий интервал между курсами аминогликозидов	
Быстрое в/в введение	
Неконтролируемое введение в брюшную или плевральную полость	
Сопутствующее применение других ототоксичных или нефротоксичных препаратов	
Сопутствующее или предшествующее введение миорелаксантов	

**Нефротоксичность** (частота при назначении аминогликозидов более 7 дней — 8–26%): поражение эпителия проксимальных почечных канальцев вплоть до тубулярного некроза, проявляется замедлением клубочковой фильтрации с формированием неолигурической почечной недостаточности. Нефротоксичность обратима, наиболее часто отмечается при использовании неомицина и гентамицина. **Меры контроля:** повторные клинические анализы мочи, определение креатинина сыворотки крови и расчет клубочковой фильтрации каждые 3 дня (при снижении этого показателя на 50% аминогликозид следует отменить).

**Нервно-мышечная блокада:** нарушение проведения импульса через нервно-мышечные синапсы аналогично куарареподобным миорелаксантам. Наиболее тяжелое проявление — паралич дыхательной мускулатуры, редкая, но потенциально летальная нежелательная реакция. **Меры помощи:** в/в введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

#### Меры профилактики нежелательных реакций

- ◆ Не превышать максимальные суточные дозы, если нет возможности определять концентрацию аминогликозидов в крови.

- ♦ Контролировать функцию почек до назначения аминогликозидов и затем каждые 2–3 дня путем определения креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина.
- ♦ Соблюдать максимальную продолжительность терапии — 7–10 дней, исключение составляют инфекционный эндокардит (до 14 дней) и туберкулез (до 2 мес.).
- ♦ Нельзя назначать одновременно два аминогликозида или заменять один препарат другим, если первый применялся в течение 7–10 дней. Повторный курс можно проводить не ранее чем через 4–6 нед.
- ♦ Контролировать слух и вестибулярный аппарат (опрос пациентов, при необходимости аудиометрия, вестибулярные пробы).

#### **Лекарственные взаимодействия**

*Синергизм* при сочетании с пенициллинами или цефалоспоринами (но не при введении в одном шприце!).

*Анtagонизм* с  $\beta$ -лактамными антибиотиками и гепарином при смешивании в одном шприце вследствие физико-химической несовместимости.

*Усиление токсических эффектов* при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином.

*Повышение риска нервно-мышечной блокады* при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Нестероидные противовоспалительные препараты (особенно индометацин и фенилбутазон), нарушая почечный кровоток, могут замедлять экскрецию аминогликозидов и способствовать тем самым их кумуляции в организме.

#### **Показания**

- ♦ Тяжелые инфекции различной локализации (аминогликозиды II–III поколений, как правило, в сочетании с  $\beta$ -лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей):
  - нозокомиальная пневмония (включая ВАП);
  - пиелонефрит;
  - интраабдоминальные инфекции;
  - инфекции органов малого таза;
  - диабетическая стопа;
  - послеоперационный или посттравматический остеомиелит;
  - послеоперационный или посттравматический менингит;
  - сепсис.
- ♦ Инфекционный эндокардит (гентамицин или стрептомицин в сочетании с пенициллином или ампициллином).
- ♦ Бактериальные зоонозы — бруцеллез (стрептомицин), туляремия, чума (стрептомицин, гентамицин).
- ♦ Туберкулез (стрептомицин, канамицин, амикацин в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами).
- ♦ Деконтинация кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (канамицин или гентамицин в сочетании с эритромицином и метронидазолом).

- ♦ Местное применение в дерматологии, офтальмологии, отоларингологии. Некоторые аминогликозиды (чаще неомицин, гентамицин) входят в состав мазей, глазных и ушных капель, в том числе и комбинированных. При их использовании следует учитывать возможное резорбтивное токсическое действие и не превышать установленную продолжительность лечения.

#### **Правила дозирования аминогликозидов**

Учитывая особенности фармакокинетики аминогликозидов (выведение почками в неизмененном виде), зависимость их действия от концентрации в крови, а также высокую токсичность, при выборе дозы препарата должны быть приняты во внимание следующие важные факторы.

**1. Вид препарата и масса тела больного.** Суточная доза аминогликозида для парентерального применения не только детям, но и взрослым рассчитывается на кг массы тела. Для аминогликозидов I (кроме неомицина) и III поколений она составляет 15–20 мг/кг массы тела, для препаратов II поколения (кроме нетилмицина) — 3–5 мг/кг массы тела, для нетилмицина — 4–6,5 мг/кг массы тела.

Рассчитанную суточную дозу можно вводить двумя вариантами: 1) разделять ее на 2–3 введения каждые 8–12 ч либо 2) использовать более современный метод **однократного введения всей суточной дозы**. Второй режим, как показали сравнительные исследования, не уступая первому по эффективности, обладает преимуществами (табл. 20) и, что особенно важно, не сопровождается повышением токсичности. При однократном введении аминогликозиды лучше всего вводить в/в капельно в течение 15–20 мин, так как в/м трудно ввести большой объем препарата. Однократное введение применяется при большинстве показаний. Исключение составляют эндокардит, менингит, период новорожденности.

Таблица 20

#### **Преимущества однократного введения суточной дозы аминогликозидов**

- 
- ♦ Гарантирует высокую максимальную концентрацию в крови обеспечивает максимально выраженный бактерицидный эффект.
  - ♦ Меньшая токсичность.
  - ♦ Упрощение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).
  - ♦ Более удобно для больного.
  - ♦ Более удобно для медперсонала.
  - ♦ Более экономично.
- 

**2. Ожирение/истощение.** Так как аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости и не накапливаются в жировой ткани, их дозы при ожирении следует уменьшать. В случае превышения идеальной массы тела на 25% и более дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует снизить на 25%. У истощенных пациентов дозу, наоборот, следует увеличить на 25%.

**3. Возраст.** Необходимо уменьшать дозу аминогликозидов у пожилых, поскольку у них отмечается возрастное снижение клубочковой фильтрации. Новорожденные дети должны получать относительно большую на кг массы тела дозу, поскольку у них увеличен объем распределения. Так, доза гентамицина составляет у них до 7,5 мг/кг массы тела/сут. В целом у новорожденных доза аминогликозидов и кратность введения зависят от двух факторов: степени недо-

ношенности и постнатального возраста. Это связано с незрелостью функции почек, становление которой происходит после рождения.

**4. Функция почек.** Поскольку аминогликозиды выводятся из организма в неизмененном виде с мочой и к тому же обладают нефротоксичностью, их применение должно проводиться под строгим контролем функции почек. Наиболее информативный показатель функции почек — клиренс эндогенного креатинина, отражающий скорость клубочковой фильтрации (СКФ), который рассчитывается у взрослых по формуле Кокрофта и Голта (Cockcroft, Gault, 1976), а у детей по формуле Шварца (Schwarz, 1987) (см. раздел VIII). Для правильного выбора дозы аминогликозидов определение креатинина сыворотки крови и расчет его клиренса необходимо проводить перед назначением препарата и повторять каждые 2–3 дня.

**Снижение клиренса креатинина более чем на 25% от исходного уровня свидетельствует о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов, уменьшение более чем на 50% является показанием для их отмены.**

При почечной недостаточности необходимо проводить коррекцию суточных доз аминогликозидов путем либо 1) снижения разовой дозы препарата, либо 2) увеличения интервалов между введениями. Одним из способов такой коррекции может быть следующий.

*Первая разовая доза гентамицина и тобрамицина составляет 1,5–2 мг/кг массы тела, нетилмицина — 2–3 мг/кг массы тела, амикацина — 7,5 мг/кг массы тела. Последующие разовые дозы определяются по формуле:*

$$\frac{1\text{-я доза (мг)} \times \text{КК}}{100}$$

где КК — клиренс креатинина в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**5. Тяжесть и локализация инфекции.** При менингите, пневмонии, сепсисе назначают максимальные дозы; при пиелонефрите, инфекционном эндокардите — средние дозы. Особенно высокие дозы вводят пациентам с муковисцидозом и при ожогах, так как у них значительно нарушено распределение аминогликозидов, но при этом желательно определять концентрацию аминогликозидов в крови.

#### Терапевтический лекарственный мониторинг

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), также называемый фармакокинетическим мониторингом, является одним из современных клинико-фармакологических методов, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии. Он предусматривает определение концентрации препарата в сыворотке или плазме крови через определенные промежутки времени в процессе его клинического применения. Проведение ТЛМ особенно важно при использовании таких препаратов, для которых установлены диапазоны между терапевтическими и токсическими концентрациями в крови.

Для аминогликозидов доказана взаимосвязь между их концентрацией в сыворотке крови, терапевтическим эффектом и вероятностью развития ототоксических и нефротоксических реакций. В то же время их фармакокинетика имеет большие индивидуальные колебания. Вследствие этого даже при введении высоких доз аминогликозидов примерно у половины пациентов отмечаются субтерапевтические концентрации.

Отличительной особенностью ТЛМ аминогликозидов является то, что в процессе его проведения определяют два клинически важных параметра: 1) пиковую концентрацию препарата в сыворотке — через 60 мин после в/м или через 15 мин после окончания в/в введения; 2) остаточную концентрацию — перед введением очередной дозы.

Чем выше пиковая концентрация (табл. 21), тем сильнее бактерицидное действие аминогликозидов, которые являются концентрационнозависимыми антибиотиками. Вместе с тем ото- и нефротоксичность не зависят от пикового уровня в пределах терапевтического диапазона. То есть минимальная пиковая концентрация гентамицина, тобрамицина и нетилмицина, необходимая для терапевтического ответа, составляет 6 мкг/мл, а канамицина и амикацина — 20 мкг/мл.

Максимальная остаточная концентрация с потенциально токсическим действием для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина равна 2 мкг/мл, а для амикацина — 10 мкг/мл. Повышение остаточной концентрации выше этих уровней свидетельствует о кумуляции препарата и опасности развития токсических эффектов. В этом случае снижают суточную дозу или удлиняют интервал между разовыми дозами. При однократном введении всей суточной дозы достаточно определять только остаточную концентрацию.

Таблица 21

#### Терапевтические концентрации аминогликозидов в сыворотке крови

Препарат	Концентрация, мкг/мл	
	пиковая	остаточная
Гентамицин	> 6–10	< 2
Тобрамицин	> 6–10	< 2
Нетилмицин	> 6–10	< 2
Амикацин	> 20–30	< 10

## 2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

### СТРЕПТОМИЦИН

Один из первых антибиотиков, был получен в 1944 г. Обладает высокой кохлеатоксичностью и особенно вестибулотоксичностью, но при этом наименее нефротоксичный из аминогликозидов. К нему быстро развивается устойчивость микрофлоры.

#### Показания

В настоящее время ограничены следующими заболеваниями:

- ◆ туберкулез (относится к препаратам I ряда, используется в составе комбинированной терапии);
- ◆ инфекционный эндокардит, вызванный зеленящими стрептококками или энтерококками (в сочетании с пенициллином или ампициллином);
- ◆ бруцеллез, туляремия, чума (в комбинации с тетрациклином).

### Дозировка

#### *Взрослые и дети*

Парентерально — 15 мг/кг массы тела/сут (не более 2,0 г/сут) в 1–2 введения.

При туберкулезе

#### *Взрослые*

В/м — по 1,0 г (пациентам старше 40 лет — 0,75 г) 2 раза в неделю.

#### *Дети*

В/м — 20 мг/кг массы тела/сут 2 раза в неделю.

### НЕОМИЦИН

Один из наиболее ототоксичных ЛС. Лучше других аминогликозидов всасывается в ЖКТ и даже при приеме внутрь может оказывать токсические эффекты. Абсорбция неомицина составляет около 3% и может возрастать при наличии эрозий или язв.

В настоящее время используется только местно при воспалительных заболеваниях кожи и тканей глаза, наружном отите (входит в состав некоторых лекарственных форм для наружного применения, глазных и ушных капель в сочетании с глюкокортикоидами).

### КАНАМИЦИН

Устаревший аминогликозид. Обладает высокой ото- и нефротоксичностью. Сохраняет свое значение как противотуберкулезный препарат II ряда. Применяется также для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (в сочетании с эритромицином и метронидазолом).

#### Дозировка

#### *Взрослые*

Внутрь — по 2–3 г каждые 6 ч; парентерально — 15 мг/кг массы тела/сут в 1–2 введения.

#### *Дети*

Парентерально — 15 мг/кг массы тела/сут в 1–2 введения.

### ГЕНТАМИЦИН

«Базовый» аминогликозид II поколения.

**Отличия от препаратов I поколения:**

- ♦ активен в отношении *P. aeruginosa* (но в настоящее время большинство штаммов резистентны);
- ♦ не действует на *M. tuberculosis*;
- ♦ по сравнению со стрептомицином более нефротоксичен, но менее ото- и вестибулотораксичен.

#### Показания

- ♦ Нозокомиальная пневмония (при низком уровне резистентности).
- ♦ Инфекции МВП.
- ♦ Интраабдоминальные инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ♦ Инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ♦ Инфекционный эндокардит (в сочетании с пенициллином или ампициллином).

- ◆ Сепсис (в сочетании с  $\beta$ -лактамами).
- ◆ Зоонозные инфекции — туляремия, чума.
- ◆ Бактериальные инфекции глаз (местно) — конъюнктивит, кератоконъюнктивит, кератит, блефарит, дакриоцистит.

#### **Предупреждения**

В настоящее время в связи с широким (зачастую неоправданно) клиническим использованием гентамицина нозокомиальные штаммы многих микроорганизмов (*Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. и др.) приобрели резистентность к препарату.

Формирование резистентности обусловлено, главным образом, выработкой бактериями специфических аминогликозидомодифицирующих ферментов, разрушающих антибиотик. Большинство микроорганизмов, выработавших устойчивость к гентамицину, обладают, как правило, перекрестной резистентностью и к другим аминогликозидам II поколения, но сохраняют чувствительность к препаратам III поколения. Эти данные следует учитывать при выборе аминогликозидного антибиотика для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций. По возможности, необходимо выявлять профиль резистентности микрофлоры конкретного стационара и ориентироваться именно на него.

Грубой ошибкой считается применение гентамицина при внебольничной пневмонии, поскольку он аналогично другим аминогликозидам не действует на пневмококки.

#### **Дозировка**

##### *Взрослые и дети*

Парентерально — 3–5 мг/кг массы тела/сут в 1–2 введения.

Местно — при инфекциях глаз средней тяжести по 1 капле каждые 4 ч, при тяжелых поражениях — каждый час. Длительность не более 14 дней.

##### *Новорожденные*

Парентерально — 5–7,5 мг/кг массы тела/сут в 2–3 введения.

## **ТОБРАМИЦИН**

По сравнению с гентамицином более активен в отношении синегнойной палочки, однако в большинстве случаев отмечается ко-резистентность к обоим препаратам. Не действует на энтерококки. Несколько менее нефротоксичен. Доказана эффективность и безопасность ингаляционного применения тобрамицина при муковисцидозе. Всасывается препарат при этом незначительно, выводится преимущественно с экспекторируемой мокротой.

#### **Показания**

- ◆ Нозокомиальная пневмония.
- ◆ Инфекции МВП.
- ◆ Интраабдоминальные инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ◆ Инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ◆ Сепсис (в сочетании с  $\beta$ -лактамами).
- ◆ Инфекции дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa* у больных муковисцидозом (ингаляционно).
- ◆ Бактериальные инфекции глаз (местно).

**Дозировка***Взрослые и дети*

Парентерально — 3–5 мг/кг массы тела/сут в 1–2 введения.

Местно — при инфекциях глаз средней тяжести по 1–2 капли каждые 4 ч, при тяжелых поражениях — по 2 капли каждый час. Длительность — 6–8 дней.

*Взрослые и дети ≥ 6 лет**Ингаляционно*

Через небулайзер в течение 15 мин — по 300 мг 2 раза в сутки либо по 116 мг (4 капсулы препарата *Тоби Подхалер*) 2 раза в сутки в течение 28 дней. Интервалы между ингаляциями — 6–12 ч. Повторный курс проводится через 28 дней.

**НЕТИЛМИЦИН**

Активен против некоторых нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к гентамицину. Не действует на энтерококки. По сравнению с гентамицином обладает несколько меньшей ото- и нефротоксичностью.

**Показания**

- ◆ Нозокомиальная пневмония.
- ◆ Инфекции МВП.
- ◆ Интраабдоминальные инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ◆ Инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ◆ Бактериальный эндокардит (в сочетании с цефтриаксоном).
- ◆ Сепсис (в сочетании с β-лактамами).
- ◆ Инфекции глаз (местно).

**Дозировка***Взрослые и дети*

Парентерально — 4–6,5 мг/кг массы тела/сут в 1–2 введения.

Местно (с 3-летнего возраста) — при инфекциях глаз 1–2 капли 3 раза в день либо полоску мази длиной 0,5–1 см закладывают за нижнее веко 3–4 раза в день. Если применение мази сочетается с применением капель, то мазь назначают 1 раз в день на ночь.

**АМИКАЦИН****Аминогликозид III поколения.**

Благодаря высокой устойчивости к аминогликозидомодифицирующим ферментам активен в отношении многих нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий (включая *P. aeruginosa*), резистентных к гентамицину и нетилмицину. Наиболее предпочтителен среди аминогликозидов для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций. Действует на *M. tuberculosis* (является противотуберкулезным препаратом II ряда) и некоторые атипичные микобактерии. Не действует на энтерококки. По сравнению с гентамицином менее нефротоксичен, но несколько более ототоксичен.

**Показания**

- ◆ Инфекции, вызванные полирезистентной грамотрицательной микрофлорой:
  - нозокомиальная пневмония;
  - инфекции МВП;

- интраабдоминальные инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами);
- инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами);
- сепсис (в сочетании с  $\beta$ -лактамами).
- ◆ Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

**Дозировка****Взрослые и дети**

Парентерально — 15–20 мг/кг массы тела/сут в 1–2 введения.

Формы выпуска аминогликозидов представлены в табл. 22.

Таблица 22

**Препараты аминогликозидов**

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Стрепто-мицин	Стрептомицин, Стрептомицина-КМП	Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Канамицин	Канамицин	Таблетки по 0,25 г; флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Гентамицин	Гентамицин, Гентамицин К, Гентамицина сульфат	Ампулы по 10 мг/мл, 20 мг/мл, 40 мг/мл и 60 мг/мл раствора для инъекций; глазные капли 0,3% во флаконе по 10 мл
Тобрамицин	Брамитоб, Бруламицин, Тоби, Тоби Подхалер, Тобрамицин-Гобби, Тобрекс, Тобропт, Тобросопт	Ампулы по 1 мл и 2 мл 4% раствора (40 мг/мл). Ампулы по 60 мг/мл раствора для ингаляций. Капсулы с порошком для ингаляций, 28 мг. Глазные капли 0,3%
Нетилмицин	Веро-Нетилмицин, Нетилмицин Протекх, Нетромицин	Раствор для инъекций во флаконах по 2 мл, содержащих 0,05 г или 0,15 г нетилмицина. Глазные капли 0,3%. Глазная мазь 0,3%
Амикацин	Амирабол, Амикацин, Амикацин-Ферейн, Селемицин	Раствор в ампулах, содержащий 0,1 г, 0,25 г и 0,5 г амикацина; раствор во флаконах, содержащий 1,0 г амикацина; флаконы по 0,1 г, 0,25 г и 0,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций