

## СОВРЕМЕННЫЕ АМИНОГЛИКОЗИДЫ: ЗНАЧЕНИЕ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ, ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ

**Фомина И.П.**

С момента открытия стрептомицина и до настоящего времени, аминогликозиды сохраняют свое значение как эффективные средства лечения инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами. Практическая значимость аминогликозидов обусловлена широким спектром антибактериального действия и активностью против микобактерий. Новые аминогликозиды высокоэффективны в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий.

С момента открытия и внедрения в 1944 г. первого представителя данной группы - стрептомицина - и до настоящего времени аминогликозиды сохраняют свое значение как наиболее эффективные средства лечения инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами.

Общее название "аминогликозиды" принято для данной группы соединений в связи с тем, что в составе их молекулы присутствуют аminosахара, связанные с агликоновой частью молекулы (как правило, производные циклогексана) гликозидной связью.

Популярность аминогликозидов и их практическая значимость в медицине обусловлены широким спектром антимикробного действия на большинство грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, активностью против микобактерий и некоторых простейших; новых аминогликозидов - против синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. К важным особенностям действия аминогликозидов относится их активность в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний.

Таблица 1. Сравнительная антимикробная активность современных аминогликозидов [1, 2, 3 - сводная]

Микроорганизм	МПК, мкг/мл				
	гентамицин	тобрамицин	сизомицин	нетилмицин	амикацин
<i>E. Coli</i>	0,2-0,8	0,4-0,8	0,2-0,4	0,2-0,4	1,6-3,2
<i>K. pneumoniae</i>	0,8-1,6	0,8	0,4-0,6	0,4	1,6-6,4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,8-1,6	1,6-3,2	0,4-0,8	0,4-0,8	1,6-3,2
<i>E. cloacae</i>	0,8-1,6	1,6-3,2	0,8	0,4	3,2-6,4
<i>Serratia marcescens</i>	1,6-3,2	1,6-3,2	1,6-3,2	3,2-6,4	1,6-6,4
<i>P. mirabilis</i>	0,2-0,4	0,4	0,2-0,4	0,4-0,8	1,6-3,2
<i>P. vulgaris</i>	0,2-0,4	0,2-0,4	0,1-0,4	0,4-0,8	1,6

P.rettgeri	0,4-0,8	0,4-0,8	0,4	0,8	1,6-3,2
Morganella morganii	0,8	0,8	0,4-0,8	0,8	1,6-3,2
Providencia stuartii	3,2	3,2	1,6-3,2	1,6-6,4	1,6-6,4
Ps. Aeruginosa	0,4-0,8	0,8-1,6	0,8	1,6-6,4	1,6-3,2
Salmonella spp.	0,4-0,8	0,8	0,2-0,4	0,4-0,8	1,6-6,4
Shigella spp.	0,2-0,4	0,4	0,2-0,4	0,4-0,8	0,6-6,4
Staph. aureus	0,2-0,4	0,2-0,4	0,1-0,4	0,2-0,4	0,8-1,6
Staph. epidermidis	0,08	0,08-0,16	0,02	0,08-0,16	0,4-0,8

Аминогликозиды действуют на микробную клетку бактерицидно, являются ингибиторами синтеза белка на уровне рибосом. Наиболее распространенным механизмом резистентности к аминогликозидам является продукция устойчивыми бактериями энзимов, инактивирующих эти антибиотики (фосфо-, ацетил-, аденилилтрансферазы). Все аминогликозиды обладают близкими фармакологическими и фармакокинетическими характеристиками, вызывают сходные по проявлению и частоте возникновения побочные реакции (ото-, нефротоксические, миорелаксантные и др.).

Аминогликозиды классифицируются на три группы (по времени внедрения в медицину и особенностям спектра действия):

аминогликозиды I поколения (стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин);

современные аминогликозиды (гентамицин - первый представитель этой группы, открыт в 1962 г. М. Вайнштейном и последующие природные антибиотики этой группы - сизомицин, тобрамицин);

полусинтетические аминогликозиды (амикацин, нетилмицин, дибекацин, изепамицин и др.).

Первый из внедренных в медицину аминогликозидов стрептомицин сохраняет свое значение как препарат первого ряда в схемах комбинированной терапии различных форм туберкулеза, особо опасных инфекций (чума, туляремия), в комбинированной терапии стрептококкового эндокардита и некоторых других инфекций. Другие аминогликозиды I поколения в силу высокой токсичности и пробелов в спектре действия практически утратили свое значение как средства системной терапии инфекций и используются в основном местно, в редких случаях внутрь, при стерилизации кишечника перед операциями на толстом кишечнике или в целях селективной деконтаминации. Современные аминогликозиды, несмотря на расширение арсенала средств антибактериальной терапии за счет новых цефалоспоринов, карбапенемов, фторхинолонов, по-прежнему являются эффективными средствами лечения тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний [1, 2].

1. Антимикробный спектр аминогликозидов

1.1. Гентамицин

Гентамицин остается в настоящее время препаратом выбора при лечении тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых чувствительными к нему микроорганизмами. На микробную клетку действует бактерицидно, активен в отношении покоящихся культур и находящихся в стадии пролиферации. Бактерицидный эффект гентамицина усиливается при сочетаниях с пенициллинами или цефалоспоридами, в том числе при добавлении в субингибиторных концентрациях. Синергизм при сочетании с бета-лактамами антибиотиками распространяется и на все другие аминогликозиды.

Гентамицин обладает широким антимикробным спектром и высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus*), большинства грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Yersinia* spp., *Brucella*, *Francisella*, *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori*, *Serratia* spp., патогенных энтеробактерий *Salmonella* spp., *Shigella* spp.). Умеренно чувствительны к этому антибиотику *Streptococcus* группы D, *Str. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Clostridium* spp. Основным отличием гентамицина от аминогликозидов I поколения является его активность против *Pseudomonas aeruginosa*. Действует синергидно при сочетании с бензилпенициллином, ампициллином против *Str. faecalis*, *Str. pyogenes*, *Listeria monocytogenes*; с азлоциллином, пиперациллином против *Pseudomonas aeruginosa*, с цефалоспоридами в отношении клебсиелл [1].

Основной проблемой, возникающей при лечении тяжелых инфекций и затрудняющей применение аминогликозидов как средств эмпирической терапии, является гентамицинорезистентность. Это особенно важно учитывать при необходимости немедленного начала лечения тяжелых форм госпитальной инфекции, вызываемой множественно-устойчивыми штаммами; инфекций у больных с нейтропенией, т. е. в случаях, когда аминогликозиды являются обязательной составной частью комбинированной антибиотикотерапии. Устойчивые к гентамицину штаммы с достаточно высокой частотой обнаруживаются среди госпитальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* и др.

Важной особенностью антимикробного спектра гентамицина является его активность в отношении бруцелл, франциселл, иерсиний. Устойчивые к его действию штаммы этих возбудителей в клинике не обнаруживаются. Однако они легко могут быть сконструированы *in vitro*.

К гентамицину, как и к другим аминогликозидам (амикацину, сизомицину, нетилмицину и др.), чувствительно большинство штаммов *Campylobacter jejuni*, *C. fetus*, на чем основана возможность эффективного применения данной группы антибиотиков при системном лечении тяжелых инфекций, вызванных этими возбудителями. Несмотря на чувствительность к гентамицину *Legionella* spp. *in vitro*, он неэффективен при лечении легионеллеза.

К гентамицину и другим аминогликозидам проявляют природную устойчивость все виды неспорообразующих грамотрицательных анаэробов (*Fusobacterium* spp., *Prevotella melaninogenica*, *B. fragilis* и бактериоиды других видов; умеренно чувствительны или устойчивы спорообразующие анаэробы), в связи с чем при лечении смешанной аэробно-анаэробной инфекции препарат назначают в сочетании с антианаэробными антибиотиками (клиндамицин, цефокситин, метронидазол), с которыми он синергиден. Гентамицин не действует на *Mycobacteria* spp. в клинически значимых концентрациях; к его действию устойчивы также грибы, большинство простейших; умеренную чувствительность проявляют *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis* [2].

Механизмы резистентности к аминогликозидам множественные и проявляются следующим образом:

1. Нарушением связывания рибосомальных белков вследствие снижения аффинитета аминогликозидов или изменением характера их взаимодействия с аминоацил-транспортной РНК на рибосоме.
2. Снижением проникновения в клетку вследствие нарушения систем транспорта антибиотика (изменения в системе цитохрома, дыхательных хинонов, электроннотранспортных систем и др.).
3. Энзиматической инактивацией антибиотиков. Этот тип устойчивости имеет наибольшее клиническое значение; кодируется плазмидными генами. Быстрый перенос R-плазмид от клетки к клетке (путем конъюгации, трансдукции, интеграции в хромосому и др.) обеспечивает широкое распространение гентамицинрезистентных штаммов, особенно среди *Ps. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*. Присутствие в клетке R-плазмид детерминирует продукцию энзимов, модифицирующих аминогликозиды путем ацетилирования, аденилирования или фосфорилирования.

В отличие от бета-лактамаз аминогликозидинактивирующие энзимы не секретируются в экстрацеллюлярное пространство и не действуют на препарат, находящийся вне клетки. Эти энзимы находятся в периплазматическом пространстве или в цитоплазме клетки.

Модифицированные аминогликозиды не способны проникать через цитоплазматическую мембрану и не связываются с рибосомами, т. е. могут оказываться индифферентными агентами, не изменяющими клеточный метаболизм.

Природные аминогликозиды с большей частотой подвергаются действию инактивирующих ферментов.

В процессе ацетилирования гентамицина могут участвовать по крайней мере три ацетилтрансферазы: AAC-2', AAC-3 и AAC-6', которые продуцируются различными видами грамотрицательных бактерий, AAC-6' и энтерококками; амикацин модифицируется только AAC-6'.

Среди основных аденилилтрансфераз: ANT-2'', ANT-3'', обнаруживаются в большинстве грамотрицательных бактерий, ANT-4' и ANT-6 - только в стафилококках. Ни один из аденилирующих ферментов данной группы не способен инактивировать амикацин.

В устойчивых штаммах грамотрицательных микроорганизмов обнаруживается более шести типов фосфотрансфераз. Гентамицин фосфорилируется лишь одним ферментом данной группы (APH-2''), на амикацин фосфорилирующие энзимы не действуют.

Таким образом, гентамицин может модифицироваться по крайней мере 5 энзимами из числа здесь представленных, амикацин - лишь одним (AAC-6'), который обнаруживается в штаммах *Ps. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Широкий набор ферментов, инактивирующих гентамицин, является основной причиной более высокой частоты распространения устойчивых к нему штаммов грамотрицательных бактерий.

Систематические наблюдения частоты выделения гентамицинрезистентных *Staph. aureus* появились в середине 70-х годов.

Эти штаммы, как правило, устойчивы к большинству других антибиотиков (пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, канамицин, тобрамицин, сизомицин, эритромицин, клиндамицин и др.). Такие стафилококки являются носителями R-плазмид, кодирующих продукцию 3 типов инактивирующих энзимов: AAD-4', APH-3 и APH-2''.

У некоторых штаммов *Staph. aureus* аналогично грамотрицательным бактериям устойчивость к гентамицину может быть обусловлена также снижением проникновения антибиотика в клетку, нарушением механизмов его транспорта. Такая устойчивость является результатом хромосомных мутаций, у стафилококков она включает весь набор применяемых в клинике аминогликозидов, в том числе амикацин.

Другие грамположительные кокки (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* группы В), гемолитические стрептококки (*S. viridans*) устойчивы к гентамицину и ко всем другим аминогликозидам частично или полностью.

Активность гентамицина или стрептомицина в сочетании с бензилпенициллином является синергидной для стрептококков групп А и В, *Str. viridans*, *S. faecalis*, умеренно чувствительных или устойчивых к гентамицину, пределы колебаний минимальной подавляющей концентрации (МПК) от 5 до 125 мкг/мл.

В отношении штаммов *S. faecalis* с высокими уровнями резистентности к гентамицину и другим аминогликозидам, определяемой продукцией аминогликозидмодифицирующих энзимов (АРН-3', АРН-2', ААС-6'), сочетания гентамицина с бензилпенициллином, гентамицина с ампициллином или других аминогликозидов с бета-лактамами антибиотиками обычно не проявляют синергизма. *S. faecium* с низким или высоким уровнями резистентности к гентамицину ведут себя аналогично *S. faecalis* [1, 3, 5].

Сравнительная антимикробная активность гентамицина и других современных аминогликозидов в отношении условно-патогенных микроорганизмов и некоторых патогенных энтеробактерий представлена в табл. 1. Далее изложены особенности действия других аминогликозидов.

### 1.2. Тобрамицин

Антимикробный спектр этого антибиотика характеризуется некоторыми особенностями действия: он несколько более активен по сравнению с гентамицином в отношении *Ps. aeruginosa*; устойчивость к тобрамицину у гентамицинустойчивых штаммов *Ps. aeruginosa* неполная перекрестная. Штаммы этого микроорганизма с низким уровнем устойчивости к гентамицину (МПК 16-32 мкг/мл) сохраняют чувствительность к тобрамицину, при высоком уровне (МПК гентамицина более 128 мкг/мл) устойчивы к тобрамицину. Другие неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter* spp.) также несколько более чувствительны к тобрамицину, чем к гентамицину [6].

В отношении стафилококков тобрамицин характеризуется полной перекрестной устойчивостью с гентамицином. Другие грамположительные кокки (*Str. pyogenes*, стрептококки группы В, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*) в большинстве случаев устойчивы к тобрамицину. Энтерококки (*Str. faecalis*, *Str. faecium*) более устойчивы к тобрамицину, чем к гентамицину [7].

### 1.3. Сизомицин

Особенностью действия этого антибиотика по сравнению с гентамицином является его несколько более высокая активность в отношении энтеробактерий, особенно *Proteus* spp., *Citrobacter*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., некоторых штаммов *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*. Он менее активен, чем тобрамицин, в отношении *Ps. aeruginosa*. Устойчивые к сизомицину штаммы *Ps. aeruginosa* в большинстве случаев устойчивы к гентамицину, тобрамицину при сохранении чувствительности к амикацину [8].

### 1.4. Нетилмицин. N-этильное производное сизомицина

Спектр действия нетилмицина аналогичен гентамицину и другим представителям данной группы аминогликозидов, однако некоторые гентамицинрезистентные энтеробактерии сохраняют чувствительность к нетилмицину, особенно среди *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*. Активность нетилмицина против *Ps. aeruginosa* слабее, чем у гентамицина, но выше последнего в отношении *Serratia marcescens*. Частота выделения чувствительных к нетилмицину штаммов среди гентамицинрезистентных широко варьирует. Гентамицинустойчивые энтеробактерии в 70% случаев были чувствительны к амикацину и в 14% - к нетилмицину [9].

Таблица 2. Ситуации, при которых фармакокинетический мониторинг аминогликозидов обязателен [11, модифицированная]

Показания к контролю фармакокинетики аминогликозидов	
Общие	специальные
Длительность применения больше 5 дней	Хроническая почечная недостаточность
Неопределенность клинических результатов	Транзиторное изменение выделительной функции почек
Высокая лихорадка	Хронический амбулаторный перитонеальный диализ
Конституционные или патологические отклонения (ожирение, истощение, увеличенные объемы внеклеточной жидкости и др.)	Недоношенность, ожоги, муковисцидоз, отсутствие эффекта лечения, ранние признаки нефроототоксичности и др.

#### 1.5. Амикацин. Полусинтетическое производное канамицина А

Основной особенностью амикацина является сохранение чувствительности к его действию большинства гентамицинрезистентных штаммов энтеробактерий, *Ps. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий, *Staph. aureus*, коагулазонегативных стафилококков [10]. Проявляет синергизм, как и другие аминогликозиды с антипсевдомонадными пенициллинами (азлоциллин, пиперациллин), в отношении *Ps. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. Активность амикацина против всех видов микроорганизмов в весовом отношении ниже, чем у гентамицина и других современных аминогликозидов, что компенсируется большими дозами препарата, применяемыми у больных. Устойчивость к амикацину у штаммов, резистентных к аминогликозидам I поколения, полная перекрестная, к современным - частичная.

#### II. Фармакокинетика аминогликозидов

Современные аминогликозиды практически аналогичны по фармакокинетическим свойствам: они плохо всасываются при приеме внутрь и местном применении (не более 2% от принятой дозы).

Применяются при системных инфекциях только парентерально, внутримышечно или внутривенно. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) этой группы антибиотиков составляет 1,5 - 3 ч. Хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма больного; выводятся почками путем клубочковой фильтрации.

При нарушении выделительной функции почек накапливаются в организме больного с удлинением периода полувыведения [1, 2].

Детально фармакокинетика аминогликозидов описывается на примере гентамицина с внесением необходимых дополнений для других представителей группы.

Таблица 3. Фармакокинетика аминогликозидов при нормальной функции почек [1, 2, 5 - сводная)

Препарат	Средняя разовая доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	T <sub>1/2</sub> , ч (при нормальной функции почек)	Концентрация в крови, мкг/мл *	
				C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>
Амикацин	5-7,5	15	2-3	20-25	5-10
Гентамицин	1,7	5	"	4-8	1-2
Нетилмицин	2-2,5	7,5	"	6-10	0,5-2
Сизомицин	1,5	4,5	"	4-6	1-2
Тобрамицин	1,7	5	"	4-8	1-2

\* Для уточнения схем введения определяют значения C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> в крови в динамике. Образцы крови для определения C<sub>max</sub> отбирают через 30 мин после внутримышечного введения, через 1 ч после внутримышечного введения.

Гентамицин. Традиционным методом применения является внутримышечное или внутривенное введение. При внутримышечном введении гентамицина в дозе 1,5-2 мг/кг пик концентрации (C<sub>max</sub>) составил 3,4 мкг/мл при колебаниях от 2 до 5 мкг/мл; при дозе 5 мг/кг значение C<sub>max</sub> колебалось в пределах 10-12 мкг/мл. Уровень антибиотика через 6 ч после введения (C<sub>min</sub>) составлял 0,5-1 мкг/мл.

Фармакокинетика гентамицина и других аминогликозидов является дозозависимой. Увеличение вводимой дозы препаратов сопровождается пропорциональным возрастанием их уровней в крови. Для аминогликозидов характерной является вариабельность фармакокинетических показателей.

При введении одинаковой дозы потенциально токсические уровни в крови (10 - 14 мкг/мл) для природных аминогликозидов могут быть обнаружены в среднем у 10% больных, концентрации ниже необходимых для адекватной терапии (2-3 мкг/мл), особенно при выделении умеренно чувствительных возбудителей (МПК 1-2 мкг/мл), выявляются у 25% больных и более.

Наиболее предсказуемые уровни препаратов в крови (наименьшая вариабельность) характерны для амикацина и нетилмицина. Постоянный фармакокинетический мониторинг является единственным средством оптимизации лечения, позволяющим корректировать отклонения от средних фармакокинетических показателей и исключать создание токсических или субтерапевтических уровней в крови.

Поскольку гентамицин, как и другие аминогликозиды, выводится из организма человека почками путем клубочковой фильтрации, основной вклад в вариабельность фармакокинетики антибиотика оказывает состояние выделительной функции почек (отклонения возрастные или обусловленные патологическими изменениями). Эти и многие другие факторы свидетельствуют о необходимости контроля фармакокинетики для адекватной терапии аминогликозидами (табл. 2).

Концентрации гентамицина в крови зависят также от показателей гематокрита (вследствие проникновения антибиотика и адсорбции на них в эритроцитах). Уровни антибиотика у лихорадящих больных ниже, чем при нормальной температуре тела; с большой скоростью элиминируется препарат у наркоманов, с меньшей - у беременных и

др. [9]. У больных с сепсисом и другими тяжелыми инфекциями высокие показатели смертности часто являются следствием неправильного дозирования и неадекватного уровня антибиотика в крови (вследствие транзиторного нарушения выделительной функции почек). Схемы терапии гентамицином и другими аминогликозидами в каждом случае должны корректироваться таким образом, чтобы  $C_{max}$  колебался в пределах 6-8 мкг/мл,  $C_{min}$  - 1,5-2 мкг/мл (табл. 3) [12].

В условиях количественного определения антибиотикочувствительности (с установлением значения МПК) возможен прогноз эффективности избранного режима гентамицинотерапии. Он производится путем установления оптимального соотношения между известным значением  $C_{max}$  (8 мкг/мл при стандартной дозе антибиотика) и МПК для выделенного возбудителя (2 мкг/мл). Величина этого соотношения, обеспечивающего быстрый бактерицидный эффект, должна быть не менее 4 ( $C_{max}$  /МПК). При выделении возбудителей со значением МПК 3,2 - 6,4 мкг/мл это соотношение составляет 8/3,2 - 2,5 или 8/6,4-1,2, т. е. в этих условиях лечение может быть неэффективным. Коррекция показателей путем повышения дозы гентамицина и, следовательно, его концентраций в крови невозможна вследствие низкого химиотерапевтического индекса препарата. Данные примеры показывают, что эффективная гентамицинотерапия возможна только при условии выделения высокочувствительных возбудителей (МПК не более 1,6 мкг/мл) [13].

Внутривенное введение. Обычным методом внутривенного введения гентамицина является его инфузия в объеме растворителя 50-100 мл в течение 20-30 мин каждые 8 ч. Такой метод введения особенно целесообразен с точки зрения лучшей переносимости. Возможны и быстрые внутривенные инъекции (bolus) препарата в течение 2-3 мин.

Фармакокинетический профиль в этом случае близок наблюдаемому при внутримышечном введении антибиотика, однако при этом могут обнаруживаться существенные колебания  $C_{max}$  (10-12,5 мкг/мл), которые поддерживаются в течение 10-15 мин с последующим снижением до 8-9 мкг/мл в течение часа. Имеются наблюдения о создании еще более высоких "немедленных пиков концентраций" (18-20 мкг/мл) после быстрого внутривенного введения с падением уровня до 5 мкг/мл в течение 60 мин. Указывается на неблагоприятное воздействие таких транзиторно высоких уровней на слуховой аппарат (развитие синдрома Меньера, слуховые расстройства), которые проходят без последствий, если концентрации в крови быстро снижаются [14].

Преимуществами медленной внутривенной инфузии являются минимальная вариабельность пиковых концентраций в крови и большое сходство с фармакокинетической кривой антибиотика при его внутримышечном введении.

У детей первых дней жизни и особенно недоношенных выведение гентамицина резко замедленное.  $T_{1/2}$  у детей с массой тела при рождении 1500 г составляет 11,5 ч, 2000 г - 8 ч, более 2000 г - 5 ч.  $C_{max}$  при внутримышечном введении антибиотика детям первой недели жизни при дозе 1,5 мг/кг составляет 2,5 мкг/мл, при дозе 4 мг/кг - 4 мкг/мл.

Концентрация препарата в крови детей 4 нед жизни несколько выше и достигает 4,3 мкг/мл при дозе 2,5 мг/кг; в терапевтической концентрации (0,6-1,5 мкг/мл) он обнаруживается в течение 12 ч, при повторных введениях не накапливается. Кинетика гентамицина при капельном внутривенном введении близка наблюдаемой при внутримышечном. При быстром внутривенном введении концентрации в крови снижались быстрее, а  $T_{1/2}$  укорачивался до 3,5 ч по сравнению с 6-7 ч при внутримышечном введении детям той же возрастной группы (табл. 4) [1].

Резко меняется фармакокинетика гентамицина и других аминогликозидов при нарушении выделительной функции почек: удлиняется время циркуляции препарата в организме больного, концентрации его в крови и тканях повышаются до уровней,



превышающих безопасные. Существуют многочисленные способы коррекции схем гентамицинотерапии, которые направлены на удлинение интервалов между введением и снижением поддерживающих доз. В связи с линейной зависимостью между  $T_{1/2}$  гентамицина и концентрацией креатинина в сыворотке крови (Ccr) предлагается формула расчета интервалов дозирования (ИД). Так, больным с почечной недостаточностью гентамицин в разовой дозе 80-120 мг (детям - 2,5 мг/кг) может назначаться внутривенно или внутримышечно с временным ИД, равным двукратному значению  $T_{1/2}$ , умноженному на ИД. Например, с учетом степени почечной недостаточности, оцениваемой по Ccr сыворотки крови (10 мг%), ИД -  $10 \times 4 \times 2 = 80$  ч. Альтернативой удлинению интервалов между введениями может быть уменьшение доз препарата при постоянном ИД. Так, если первоначальная доза гентамицина составляет 1,5 - 2,5 мг/кг, то последующая при 12 ч рассчитывается по формуле: Расчетная доза - Ccr x обычная суточная доза [15].

Путем корректировки доз концентрация препарата в крови, соответствующая или несколько превышающая значения МПК в отношении многих чувствительных аэробных грамотрицательных бактерий, подбирается достаточно точно. Предложены многочисленные номограммы и расчетные формулы, с помощью которых можно определить дозы и интервалы между введениями, позволяющие прогнозировать  $C_{max}$  антибиотика на уровне 5 - 10 мкг/мл и  $C_{min}$  - 1,5-2 мкг/мл. Однако все эти подходы не исключают необходимости фармакокинетического мониторинга путем прямого определения концентраций препарата в крови.

При периодически проводимом гемодиализе в связи с хорошей диализуемостью гентамицина (50% в течение 6-8 ч гемодиализа) уровень антибиотика в крови при проведении этой процедуры должен контролироваться. Для поддержания терапевтического уровня рекомендуется вводить 1 мг/кг антибиотика после каждого сеанса гемодиализа [12].

Фармакокинетика гентамицина меняется при тяжелых заболеваниях, например муковисцидозе. Это происходит вследствие существенного увеличения объема распределения и возрастания плазменного клиренса препарата. Рекомендуемые дозы гентамицина у таких больных выше, чем в обычных ситуациях, а лечение индивидуализируется в каждом случае под контролем определения концентраций антибиотика в крови [16].

Гентамицин практически не связывается белками сыворотки крови (0 - 25%). Связывание гентамицина, как и других аминогликозидов, с белками возрастает при снижении концентрации двухвалентных ионов (кальция и магния).

Гентамицин хорошо распределяется в тканях и жидкостях больного. Концентрация препарата в плевральной, синовиальной, перикардальной, асцитической жидкостях составляет около 50% от обнаруживаемой в сыворотке крови; в перитонеальном экссудате при бактериальном перитоните - 70% уровня в крови.

Концентрация гентамицина в бронхиальном секрете составляет только 25 - 40% от достигаемой в крови, однако уровень препарата снижается медленно.

Проникает через плаценту, в пупочном канатике содержится 25 - 30% уровня в материнской крови. Обнаруживается в тканях плода при его применении с лечебной целью у матери; в тканях почек накапливается; концентрации антибиотика в легких, сердце, скелетной мускулатуре достигают терапевтических; в тканях почек накапливается.

Гентамицин, как и другие аминогликозиды, накапливается в тканях почек (преимущественно в корковом слое) в количествах, составляющих 40% общего содержания в тканях и жидкостях организма. Концентрация антибиотика в корковом слое может в 100 раз и более превышать обнаруживаемую в сыворотке крови; в мозговом

веществе и сосочках почек его концентрации меньше, чем в коре, препарат обнаруживается в тканях почек в течение 25 - 30 дней после последней инъекции. Длительная персистенция аминогликозидов в почечной ткани может быть как благоприятным фактором в терапии пиелонефрита, так и неблагоприятным и способствовать проявлениям нефротоксичности. Из других особенностей фармакокинетики гентамицина следует отметить его проникновение в полость внутреннего уха. Концентрации препаратов в перилимфе и эндолимфе ниже, чем в сыворотке крови, однако после прекращения инъекций он обнаруживается здесь в субтерапевтической концентрации (1 мг/мл) в течение 15 дней и более [2, 3, 5].

Гентамицин экскретируется из организма путем клубочковой фильтрации в активной форме. Почечный клиренс антибиотика составляет 60 мл/мин. В течение первых двух дней выделяется 40% введенной дозы, в течение последующих дней - 85%, что может свидетельствовать о наличии внепочечных механизмов экскреции. При лечении гентамицином (в разовой дозе 2,5 мг/кг) концентрация препарата в моче составляет около 40 - 50 мкг/мл со значительными колебаниями уровня в зависимости от состояния выделительной функции почек. При ее нарушении концентрация в моче повышается до 500 мкг/мл и более (у больных с уремией). С желчью гентамицин и другие аминогликозиды выделяются незначительно, концентрация препарата в ней составляет 30 - 40% от уровня в крови.

Таблица 4. Рекомендуемые схемы применения аминогликозидов при нормальной функции почек [5, 12,15 - сводная)

Антибиотик*	Разовая доза	
	взрослые, дети старше 14 лет	дети до 14 лет
Амикацин,	0,5 г каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная	По 5 - 7,5 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная
Внутримышечно,	доза - 1,5 г). При введении 1 раз в сутки	суточная доза - 15 мг/кг); 7,5 - 10 мг/кг
Внутривенно	по 1 - 1,5 г через 24 ч	по показаниям через 24 ч
Гентамицин,	0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная
Внутримышечно,	суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз	доза - 4 мг/кг)
Внутривенно	в сутки 3 - 4 мг/кг через 24 ч	
Сизомицин,	0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная
Внутримышечно,	(максимальная суточная доза - 4 мг/кг)	доза - 4 мг/кг)

Внутривенно		
Нетилмицин,	По 0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная
Внутримышечно,	суточная доза - 5 мг/кг). При введении	доза 5 мг/кг) через 24 ч
Внутривенно	1 раз в сутки 3 - 4 мг/кг через 24 ч	
Тобрамицин,	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная
Внутримышечно,	суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз	доза 5 - 6 мг/кг через 24 ч
Внутривенно	в сутки, 4,5 мг/кг через 24 ч	
<p>*Суточная доза аминогликозидов корректируется при почечной недостаточности, у новорожденных с нормальной массой тела и недоношенных.  **Возможно увеличение суточной дозы до 6 - 7 мг/кг по жизненным показаниям.</p>		

### III. Показания к применению и рекомендуемые схемы лечения

Основными показаниями к применению современных аминогликозидов являются тяжелые инфекции, вызываемые преимущественно грамотрицательными возбудителями (сепсис, септический эндокардит, острый и хронический остеомиелит в стадии обострения, тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, инфекции дыхательных путей и др.). Аминогликозиды показаны и эффективно применяются для профилактики и лечения послеоперационных осложнений.

Все препараты данной группы применяются по общим показаниям. В предшествующие 15 лет до внедрения в клиническую медицину цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов аминогликозиды были антибиотиками первоочередного выбора при лечении основных форм гнойно-септических заболеваний, являлись средствами не только нацеленной, но и эмпирической терапии.

В настоящее время среди аминогликозидов средством эмпирической терапии при ургентных состояниях может служить лишь амикацин, поскольку к его действию сохраняют чувствительность более 70% штаммов грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Назначение других аминогликозидов при терапии тяжелых процессов возможно лишь после подтверждения чувствительности к гентамицину и другим новым представителям данной группы выделяемых возбудителей, в противном случае оно может быть неэффективным.

Аминогликозиды, применяемые парентерально, являются одним из наиболее эффективных средств лечения сепсиса, генерализованных форм раневой и ожоговой инфекции, перитонита, послеоперационных гнойных осложнений у взрослых и детей. С учетом полимикробной этиологии раневой инфекции, послеоперационных гнойных осложнений у взрослых и детей. С учетом полимикробной этиологии раневой инфекции, послеоперационных гнойных осложнений, обязательного анаэробно-аэробного состава ассоциаций при различных формах перитонита и др. аминогликозиды назначаются по показаниям в сочетаниях с бета-лактамами и антианаэробными антибиотиками.

Аминогликозиды эффективны и широко применяются в лечении тяжелых инфекций у больных с нейтропенией. Несмотря на внедрение в медицину цефалоспоринов III, IV поколений, современных фторхинолонов, они в сочетании с бета-лактамами по результативности лечения таких больных не уступают новейшим антибиотикам в монотерапии.

Таблица 5. Рекомендуемые схемы лечения аминогликозидами при почечной недостаточности (взрослым) [2, 3, 5 - сводная]

Антибиотик, первоначальная разовая доза*, мг/кг	Интервал между введениями,ч; клиренс креатинина, мл/мин				Дополнительная доза после сеанса гемодиализа, мг/кг
	> 80	80 - 50	50 - 10	< 10	
Амикацин**, 5 - 7,5	8 - 12	12	24 - 36	36 - 48	2,5 - 3,75
Гентамицин, 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1 - 1,5
Нетилмицин, 1,3 - 2,2	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1
Сизомицин, 0,7 - 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	2
Тобрамицин, 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1

\* Последующие дозы амикацина рассчитываются по формуле:

$$D = \frac{C_{Clcr}(\text{мл/мин}) \text{ данного больного}}{C_{Clcr}(\text{мл/мин}) (N \text{ значение})} \times 7,5 \text{ мг/кг (11,5 мг/кг для других аминогликозидов)}.$$

\*\* 5 мг/кг при клиренсе креатинина (Clcr) < 8 мл/мин.

Следует подчеркнуть, что при септических инфекциях, вызываемых гентамицинчувствительными штаммами энтеробактерий и псевдомонад, гентамицин, тобрамицин и сизомицин не уступают по эффективности амикацину (около 80% положительных результатов лечения).

Аминогликозиды в составе комбинированной терапии, несмотря на большой выбор новых цефалоспоринов III, IV поколений, карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем), применяемых по тем же показаниям, высокоэффективны при лечении

гинекологического сепсиса, внутрибрюшных абсцессов, артрита, острого остеомиелита и других гнойно-септических инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами. При инфекциях, вызываемых чувствительными штаммами *Ps. aeruginosa*, все современные аминогликозиды взаимозаменяемы и обеспечивают быстрый клинический эффект.

Аминогликозиды успешно применяются при лечении госпитальных пневмоний, вызываемых множественно-устойчивыми штаммами грамотрицательных бактерий, что обусловлено особенностями спектра их действия, охватывающего большинство аэробных возбудителей гнойно-воспалительных процессов легких и бронхов (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Serratia marcescens*). Трудности лечения хронических форм инфекционно-воспалительных заболеваний легких и бронхов обусловлены плохим проникновением антибиотиков в гнойный очаг, снижением их активности в присутствии гнойной мокроты. Терапия таких заболеваний всегда является комплексной и включает комбинации антибиотиков и средств патогенетической терапии. В составе комбинированной антибактериальной терапии, наряду с аминогликозидами в зависимости от вида возбудителя используют антипсевдомонадные пенициллины (тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин); цефалоспорины III поколения при выделении *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella*, *Serratia*. При тяжелых заболеваниях дыхательных путей с вовлечением в процесс легочной паренхимы аминогликозиды целесообразно назначать одновременно парентерально и местно (аэрозольтерапия, интратрахеальные инстилляции). Однако в этом случае обязательным является фармакокинетический мониторинг в связи с возможным всасыванием аминогликозидов в кровь при таких способах их введения [3 - 5, 15].

Аминогликозиды, и гентамицин в частности, высокоэффективны при лечении менингитов, но только в случаях, вызываемых грамотрицательными возбудителями, чувствительными к их действию. Комбинации аминогликозидов с ампициллином, цефалоспорином эффективно применяются как средство первоочередного выбора при сепсисе, менингите новорожденных, вызванном *Campylobacter fetus*. Аминогликозиды являются действенным средством лечения сепсиса, обусловленного *Yersinia enterocolitica*, в комбинации с ампициллином - энтерококкового менингита [3]. Амикацин или тобрамицин в сочетании с тикарциллином рекомендуются и эффективно применяются в лечении тяжелых форм сепсиса, эндокардита, вызываемого *Ps. aeruginosa*, в сочетании с клиндамицином, хлорамфениколом, метронидазолом - при сепсисе после операций на толстой кишке [12].

В связи с достаточно широким распространением в последние годы гента- и тобрамицинустойчивых штаммов аэробных грамотрицательных бактерий как средство эмпирической терапии, особенно при госпитальной инфекции, назначают амикацин. По степени эффективности он равноценен другим современным аминогликозидам, но превосходит их по более предсказуемой и менее вариабельной фармакокинетике, сохранению чувствительности к его действию большинства возбудителей госпитальных инфекций.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются важной областью применения аминогликозидов; условия их применения при данной патологии оптимизированы: рекомендованы дозы и интервалы дозирования в зависимости от стадии заболевания, свойств возбудителя. Аминогликозиды среди антибиотиков широкого спектра других групп (тетрациклины, хлорамфеникол) являются наиболее эффективными препаратами при ИМП, вызываемых *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., *Ps. aeruginosa*. При неосложненных инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей аминогликозиды могут применяться в низких дозах (например, гентамицин амбулаторно у взрослых

больных в единственной дозе 100 мг внутримышечно). При осложненном течении ИМП с вовлечением в процесс почечной ткани аминогликозиды должны применяться в полной дозе. Излечение или улучшение в результате лечения аминогликозидами МПК, вызываемых чувствительными возбудителями, наблюдается у 85 - 70% больных. Неудачи лечения возникают обычно при наличии необратимых морфологических изменений почек, при выделении ассоциаций устойчивых возбудителей, включающих хламидии, уреоплазмы, на которые аминогликозиды не действуют. Аминогликозиды (главным образом гентамицин) применяют для профилактики послеоперационных гнойных осложнений в колоректальной хирургии. В этом случае гентамицин внутримышечно или внутривенно назначают в дозе 1,5 мг на 1 кг массы тела в комбинации с клиндамицином (0,6 г) внутривенно или метронидазолом (500 мг) внутривенно или ректально (2 г). Внутрь аминогликозиды для профилактики инфекций часто применяются в схемах селективной деконтаминации кишечника у больных с гранулоцитопенией.

Очевидным достижением в практике применения аминогликозидов является введение прогрессивных схем лечения, основанных на удлинении интервалов дозирования до 24 ч (введение полной дозы препарата 1 раз в сутки). Такой подход был обоснован в эксперименте, подтвержден сравнительным изучением переносимости и эффективности при различных режимах лечения, фармакокинетическими исследованиями, клинической оценкой эффективности при различных режимах применения аминогликозидов. Возможность введения аминогликозидов 1 раз в сутки оправдана с точки зрения особенностей микробиологического действия (дозозависимый, быстро наступающий полный бактерицидный эффект; большей продолжительности постантибиотический эффект, величина которого, оцениваемая по отсутствию возобновления роста при удалении антибиотика из инкубационной среды или организма больного, колеблется в зависимости от вида микроорганизма от 1,5 до 5,5 ч и более) [17]. Клинически подтверждены меньшая токсичность аминогликозидов (особенно нефротоксичность) при однократном введении по сравнению с повторным при аналогичной или большей эффективности. Меньшие ото- и нефротоксичность аминогликозидов при данном режиме обусловлена их меньшим накоплением в почках, внутреннем ухе вследствие меньшего числа инъекций в сутки, сокращения общей продолжительности лечения (< 8 дней).

Однократное введение суточной дозы аминогликозидов позволяет уменьшить риск токсических эффектов при сохранении аналогичной клинической эффективности
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Суточная доза аминогликозидов при однократном введении составляет 100% от стандартной или несколько меньше (75 - 80%). Продолжительность лечения определяется динамикой клинических симптомов заболевания и скоростью элиминации возбудителя, в большинстве случаев она на 2 - 3 дня меньше, чем при традиционных режимах применения аминогликозидов. Новый режим лечения аминогликозидами обладает преимуществами с точки зрения не только клинических показателей, но и удобства для больного и персонала; характеризуется лучшими экономическими показателями [10].

Ориентировочные схемы терапии аминогликозидами в норме по стандартным и новым схемам, а также при нарушенной выделительной функции почек представлены в табл. 4, 5.

#### IV. Побочные реакции

Аминогликозиды относятся к препаратам с низким уровнем общей токсичности. Однако для них характерны специфические нежелательные реакции, которые осложняют

применение. Этой группе препаратов свойствен узкий коридор безопасности, т. е. незначительный разрыв между эффективным и токсическим уровнем концентраций в крови. К основным проявлениям специфического действия аминогликозидов относятся: ототоксическое действие (вестибулярные и слуховые расстройства, головокружение, спонтанный и спровоцированный нистагм, синдром Меньера, нарушение слуха до полной глухоты);

нефротоксичность (протеинурия, энзимурия, фосфолипидурия, повышение уровня креатинина и мочевины в крови; в редких случаях олигурия).

Частота возникновения этих реакций возрастает при длительной терапии аминогликозидами в высоких дозах, совместном применении с другими препаратами (фуросемид, этакриновая кислота, антибиотики гликопептиды, полимиксины и др.);

аллергические реакции (кожные сыпи, уртикарии, ларингоспазм) возникают редко. Перекрестная аллергия наблюдается со всеми представителями группы аминогликозидов;

при быстром внутривенном введении высоких доз аминогликозидов возможны развитие нейромышечной блокады, иногда остановка дыхания. Опасность развития этого осложнения увеличивается при их одновременном применении с анестетиками, миорелаксантами; при переливании больших объемов цитратной крови и др.

К таким же редким осложнениям терапии аминогликозидами, как и нейромышечная блокада, относятся парестезии, мышечная слабость (вследствие гипокальциемии, гипокалиемии и др.).

Таблица 6. Препараты, с которыми взаимодействие аминогликозидов нежелательно [21, 22]

Препараты	Результаты взаимодействия
Амилорид	Снижение проникновения аминогликозидов в проксимальные каналы, уменьшение нефротоксичности
Амфотерицин В	Повышение нефротоксичности
Цефалотин	Возрастание частоты ото-, нефротоксических реакций
Цисплатин	Возрастание нефротоксичности
Фуросемид, этакриновая кислота	Возрастание ототоксичности
Миорелаксанты	Увеличение опасности развития нейромышечной блокады
Пенициллины, особенно карбенициллин	Физико-химическое взаимодействие со снижением эффективности аминогликозидов
Ванкомицин	Увеличение нефротоксичности

Индометацин	Уменьшение почечного клиренса аминогликозидов
-------------	--------------------------------------------------

Имеются некоторые особенности частоты возникновения побочных реакций в зависимости от конкретно назначаемых аминогликозидов. Частота слуховых расстройств при лечении гентамицином в стандартных дозах обычно невысока и колеблется в пределах 3 - 8%; она возрастает у больных с нарушениями выделительной функции почек. Вестибулярные и слуховые расстройства при гентамицинотерапии практически не наблюдаются у новорожденных и грудных детей, даже при лечении высокими дозами антибиотика (5 - 6 мг/кг в сутки). Имеются экспериментальные данные о меньшей ото- и нефротоксичности тобрамицина, однако эти различия достоверно не подтверждены клиникой.

Сравнительный анализ наблюдений нефротоксических расстройств, возникающих у леченных тобрамицином или гентамицином больных, не выявил статистически достоверных различий по этому показателю (средние данные 14 и 12% на 10 000 больных соответственно). Наряду с этим имеются четкие наблюдения о меньшей нефро- и ототоксичности нетилмицина по сравнению с гентамицином и тобрамицином, меньшей частоте слуховых и вестибулярных расстройств, вызываемых нетилмицином, по сравнению с гентамицином, тобрамицином, амикацином [19, 20].

С точки зрения профилактики развития побочных реакций наибольшее значение имеет постоянный контроль основных фармакокинетических параметров ( $C_{max}$  и  $C_{min}$ ) в крови, которые должны быть ограничены заданными пределами (см. табл. 3).

Ограничительные значения  $C_{max}$  для аминогликозидов являются пределом, превышение которого сопровождается повышением частоты возникновения нежелательных реакций. Возрастание  $C_{min}$  свидетельствует о кумуляции препаратов в органах-мишенях и имеет прогностическое значение с точки зрения проявления токсических эффектов.

Контроль фармакокинетических показателей с последующей коррекцией схем терапии позволяет эффективно предупреждать ототоксические реакции и снижать опасность проявлений нефротоксичности.

Одновременное применение аминогликозидов с другими группами лекарственных препаратов, имеющими общие с аминогликозидами пути выведения (экскреция почками), также относится к числу факторов риска, влияющих на частоту или степень проявления нежелательных реакций. В табл. 6 представлен ряд лекарственных препаратов, взаимодействие с которыми при совместном применении сопровождается снижением или возрастанием частоты побочных реакций.

Таким образом, оптимизация применения аминогликозидов предполагает ряд подходов, выполнение которых способствует не только снижению частоты побочных реакций, но и повышению эффективности аминогликозидотерапии. К числу наиболее важных из них относятся:

оптимизация режимов применения путем изменения режимов дозирования, уменьшение общей продолжительности лечения без ущерба для его эффективности; выбор оптимального представителя группы, характеризующегося меньшей квотой резистентности (амикацин, нетилмицин; для *Ps. aeruginosa* - тобрамицин), меньшей частотой возникновения побочных реакций (нетилмицин);



учет факторов риска, включающих изменение экскреции препаратов в связи с возрастными или патологическими нарушениями выделительной функции почек; изменения общего объема распределения, времени выведения и других фармакокинетических параметров при ожирении, истощении; при некоторых патологических состояниях (муковисцидоз, ожоговая болезнь и др.); особенности взаимодействия с другими группами лекарственных препаратов и др.

### **Литература:**

1. С.М. Навашин, И.П. Фомина, Ю.О. Сазыкин. Антибиотики группы аминогликозидов. Москва, Медицина, 1977,5-29,94-103.
2. С.М. Навашин, И.П. Фомина. Рациональная антибиотикотерпия. Москва. Медицина, 1982,214-227,248-70.
3. Kucers A, Bennet MCK, Австралия, Fourth Ed. 1987;619-28,629-40.
4. Greenwood D. Antimicrobial Chemotherapy, Oxford University, Великобритания, США, Япония, Third Ed., 1995;32-8
5. Simon C, Stille W. Antibiotika - Therapie in Klinik und Praxis. Schattner, Stuttgart, New-York, 1989;153-68.
6. Honang ET, McKay Ferguson E. Lancet 1976;1:423-8.
7. Eliopoulos CM, Moellering RC. Rev Infect Dis 1982;4:282-9.
8. Brown KN, Benedictson J, Swanby S. Antimicrob Ag Chemother 1976;10:768-73.
9. Digranes A, Dibb WL, Ostervold B, Scand J. Infect Dis 1980;Suppl.23:30-5.
10. Bengtsson S, Bernander S, Brorson J, et al. Scand J Infect 1986;18:257-2.
11. Brahams D. Lancet 1995;1:1395-6.
12. Mandell CL, Douglas RG, Bennett YE, Dolin R. Principles and Practice of infectious diseases. Antimicrobial Therapy. 1996/1997. Churchill Livingstone, США, 1996;11-12,66-79.124-42.
13. Dougherty SH. Am J Med 1985;79(1A):28-35.
14. Watankunanorn C, Glotzbecker C. Am J Med 1980;60:419-23.
15. Coute YE. Manual of antibiotics and infectious disease. Eight Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, США, 1995;110:20-7,85-7.
16. Mac Donald NE, Anas NG, Peterson R, et al. J Pediatr 1983;103:985-9.
17. Dubley MN, Zinner SH. J Antimicrob Chemotherapy 1991;Suppl.C,vol.27:15-9.
18. Blaser Y, Konig C. Europ J Microbial Infect Dis 1995;14:1029-38.
19. Lerner AM, Reyes MP, Cone L, et al. Lancet 1983;1:1123-8.
20. Kalmeter G, Dahlager Y. Aminoglycoside toxicity a review of clinical studies published between 1975 - 1978. J Antimicrob Chemotherapy 1984;13(Suppl.A).
21. Odio C, Mc Craken CH, Nelson YD. J Pediatr 1984;105:491-3.
22. Zarfin Y, Koren C, Maresky L, et al. J Pediatr 1985;106:511-3.