

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА – АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Аминогликозиды (аминогликозидные аминоциклитолы) — группа природных и полусинтетических антибиотиков, сходных по химическому строению, спектру противомикробной активности, фармакокинетическим свойствам и спектру побочных эффектов. Общее название «аминогликозиды» соединения этой группы получили в связи с наличием в молекуле аминсахаридов, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом — гексозой (аминоциклитолом). Гексоза представлена стрептидином (стрептомицин), либо 2-дезоксид-стрептамином (остальные аминогликозиды). Количество остатков аминсахаров у различных аминогликозидов разное. Например, у неомицина их 3, у канамицина и гентамицина — 2. В настоящее время группа аминогликозидов насчитывает более 10 природных антибиотиков, продуцируемых лучистыми грибами *Actinomycetes* (неомицин, канамицин, тобрамицин и др.), *Micromonospora* (гентамицин и др.) и несколько полусинтетических, полученных на их основе (например амикацин — является производным канамицина А и получается из него). К группе аминогликозидов относится также структурно похожий природный аминоциклитольный антибиотик спектиномицин, не содержащий аминсахаридов.

Механизм действия антибиотиков-аминогликозидов связан с необратимым угнетением синтеза белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов. В отличие от других ингибиторов синтеза белка аминогликозиды оказывают не бактериостатическое, а бактерицидное действие. Аминогликозиды проникают в клетки бактерий путем пассивной диффузии через поры наружной мембраны и путем активного транспорта. Транспорт аминогликозидов через цитоплазматическую мембрану зависит от переноса электронов в дыхательной цепи, этот этап поступления их в клетку, т.н. энергозависимый этап I, является лимитирующим. Транспорт аминогликозидов через цитоплазматическую мембрану замедляется или полностью блокируется в присутствии ионов Ca^{2+} или Mg^{2+} , в гиперосмолярной среде, при низких значениях pH и в анаэробных условиях. Так, например, антибактериальная активность аминогликозидов значительно снижается в анаэробной среде абсцессов и в гиперосмолярной кислой моче.

После проникновения в клетку аминогликозиды связываются со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом бактерий. 30S субъединица состоит из 21 белка и одной молекулы 16S рРНК (рибосомной РНК). Например, в связывании стрептомицина с рибосомами участвуют по крайней мере три белка и, возможно, 16S рРНК. Аминогликозиды нарушают рибосомальный белковый синтез несколькими путями: 1) антибиотики связываются с 30S субъединицей рибосомы и нарушают инициацию синтеза белка, фиксируя комплекс, состоящий из 30S- и 50S- субъединиц, на иницирующем кодоне иРНК; это приводит к накоплению аномальных иницирующих комплексов (т.н. моносомы) и прекращению дальнейшей трансляции; 2) связываясь с 30S субъединицей рибосомы, аминогликозиды нарушают считывание информации с РНК, что приводит к преждевременному окончанию трансляции и отсоединению рибосомного комплекса от белка, синтез которого не завершен; 3) кроме того, аминогликозиды вызывают одиночные аминокислотные замены в растущей полипептидной цепи, в результате чего образуются дефектные белки.

Синтезирующиеся аномальные белки, встраиваясь в цитоплазматическую мембрану, могут нарушать ее структуру, изменять проницаемость и ускорять проникновение аминогликозидов внутрь клетки. Этот этап транспорта аминогликозидов — т.н.

энергозависимый этап II. В результате постепенного разрушения цитоплазматической мембраны происходит выход из бактериальной клетки ионов, крупных молекул, белков. Бактерицидный эффект аминогликозидов, возможно, объясняется тем, что образование неполноценных полипептидов и угнетение синтеза нормальных белков в микробной клетке приводит к нарушению важных функций клетки, поддерживающих ее жизнеспособность, в т.ч. к нарушению структуры и функции цитоплазматической мембраны бактерий и, в конечном счете, приводит к гибели клетки.

Историческая справка. Аминогликозиды — одни из первых антибиотиков. Первый аминогликозид — стрептомицин — был выделен З.А. Ваксманом и его коллегами в 1943 г. из лучистого гриба *Streptomyces griseus*. Стрептомицин явился первым химиотерапевтическим средством, нашедшим широкое применение для лечения туберкулеза, включая и туберкулезный менингит. В 1949 г. из культуры *Streptomyces fradiae* Ваксман и Лешевалье выделили неомицин. Канамицин — антибиотик, который продуцируют *Streptomyces kanamyceticus*, был впервые получен Умэдзавой и его сотрудниками в Японии в 1957 г. Гентамицин — антибиотик, продуцируемый актиномицетами рода *Micromonospora*, — был впервые изучен и описан М. Вайнштейном и его сотрудниками в 1963 г. Тобрамицин и амикацин были внедрены в клиническую практику в 70-х гг.

Нетилмицин по своим характеристикам напоминает гентамицин и тобрамицин. Однако присоединение этиловой группы к аминогруппе в первом положении 2-дезоксистрептаминового кольца защищает молекулу от ферментативного расщепления. В связи с этим нетилмицин не инактивируется многими гентамицино- и тобрамициноустойчивыми бактериями. Нетилмицин оказывает менее выраженное ототоксическое действие по сравнению с другими аминогликозидами.

Существуют различные классификации аминогликозидов, в т.ч. по последовательности введения препаратов в медицинскую практику, по спектру противомикробной активности, по особенностям развития вторичной резистентности к ним микроорганизмов.

Так, по одной из классификаций, в первую группу объединяют первые природные аминогликозиды, нашедшие применение для лечения инфекционных заболеваний: стрептомицин, неомицин, мономицин (паромомицин), канамицин. Ко второй группе относят более современные природные аминогликозиды: гентамицин, сизомицин, тобрамицин. Третью группу составляют полусинтетические аминогликозиды: амикацин, нетилмицин, изепамицин (в России пока не зарегистрирован).

По классификации, представленной И.Б. Михайловым (в основу положены спектр действия и особенности возникновения резистентности), выделяют четыре поколения аминогликозидов:

I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин.

II поколение: гентамицин.

III поколение: тобрамицин, амикацин, нетилмицин, сизомицин.

IV поколение: изепамицин.

Аминогликозидные антибиотики обладают широким спектром противомикробного действия. Они особенно эффективны в отношении аэробной грамотрицательной флоры, в

т.ч. семейства Enterobacteriaceae, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. Активны в отношении грамотрицательных палочек других семейств, в т.ч. *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp., *Pseudomonas* spp. Среди грамположительных бактерий к аминогликозидам чувствительны преимущественно грамположительные кокки — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

Отдельные аминогликозиды различаются по активности и спектру действия. Аминогликозиды I поколения (стрептомицин, канамицин) проявляют наибольшую активность в отношении *M. tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий. Мономицин менее активен по действию на некоторые грамотрицательные аэробы и стафилококки, но активен в отношении некоторых простейших.

Все аминогликозиды II и III поколения, в отличие от аминогликозидов I поколения, активны в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. По степени антибактериального действия в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa* одним из наиболее активных аминогликозидов является тобрамицин. Спектр противомикробного действия сизомицина подобен таковому гентамицина, но сизомицин более активен, чем гентамицин, в отношении разных видов *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.

Спектиномицин активен *in vitro* в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, но клиническое значение имеет его активность в отношении гонококков, включая штаммы, резистентные к пенициллину. В клинической практике спектиномицин используется в качестве альтернативного средства для лечения гонореи у больных, у которых наблюдается гиперчувствительность к пенициллину, или при устойчивости гонококков к пенициллину и другим ЛС.

Одним из наиболее эффективных аминогликозидов является амикацин. Амикацин — производное канамицина А с наиболее широким по сравнению с другими аминогликозидами спектром действия, включая аэробные грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* и др.) и *Mycobacterium tuberculosis*. Амикацин устойчив к действию ферментов, инактивирующих другие аминогликозиды, и может оставаться активным в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к тобрамицину, гентамицину и нетилмицину. По некоторым данным, при эмпирической терапии ургентных состояний амикацин наиболее предпочтителен, т.к. к его действию чувствительны более 70% штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий. В то же время применять другие аминогликозиды при тяжелых состояниях следует только после подтверждения чувствительности выделяемых микроорганизмов к гентамицину и другим ЛС этой группы, иначе терапия может быть неэффективной.

К аминогликозидам умеренно чувствительны или устойчивы *Streptococcus* spp., большинство внутриклеточных микроорганизмов, устойчивы анаэробы: *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. Изепамицин (IV поколение аминогликозидов) дополнительно активен в отношении *Aeromonas* spp., *Citrobacter* spp., *Listeria* spp., *Nocardia* spp.

Аминогликозиды могут оказывать постантибиотический эффект, который зависит от штамма микроорганизма и концентрации ЛС в очаге инфекции.

Длительное и широкое использование аминогликозидов привело к развитию (примерно в середине 70-х гг.) приобретенной устойчивости многих штаммов микроорганизмов.

Установлено три возможных механизма развития лекарственной устойчивости у бактерий:

- 1) ферментативная инактивация — выработка бактериями ферментов, модифицирующих антибиотики;
- 2) снижение проницаемости цитоплазматической мембраны (нарушение транспортных систем клетки);
- 3) модификация мишени действия — 30S субъединицы бактериальной хромосомы (рецепторный белок 30S субъединицы может отсутствовать или быть измененным в результате хромосомной мутации).

Описан четвертый механизм устойчивости к аминогликозидам — т.н. природная устойчивость. Так, факультативные микроорганизмы, существующие в анаэробных условиях, обычно устойчивы к аминогликозидам, т.к. у них отсутствует кислородозависимый транспорт ЛС внутрь клетки.

В основе приобретенной устойчивости чаще лежит инактивация аминогликозида бактериальными ферментами. Это основной тип устойчивости среди грамотрицательных бактерий кишечной группы, который контролируется плазмидами.

Обнаружено три класса ферментов, разрушающих/модифицирующих аминогликозиды (т.н. аминогликозидмодифицирующие ферменты, АГМФ) — ацетилтрансферазы (принятое сокращение AAC), фосфотрансферазы (APH), нуклеотидилтрансферазы (аденилилтрансферазы, ANT). Каждый фермент представлен несколькими типами. Известно, более 50 АГМФ. Существует, по крайней мере, 4 типа AAC, не менее 5 типов ANT, более 10 типов APH. Ацетилтрансферазы действуют на аминокислотные группы, а фосфотрансферазы и нуклеотидилтрансферазы — на гидроксильные группы молекулы аминогликозида. В результате процессов ацетилирования, фосфорилирования и аденилирования меняется структура молекулы антибиотика, что не позволяет ему связываться с бактериальной рибосомой, в результате аминогликозид не ингибирует синтез белка и клетка сохраняет жизнеспособность.

Инактивирующие ферменты кодируются плазмидными генами, которые передаются в основном в ходе конъюгации. Широкое распространение устойчивости, переносимой плазмидами, особенно среди больничных штаммов микроорганизмов, существенно ограничивает использование аминогликозидов. Более устойчивым к действию бактериальных ферментов является амикацин (благодаря наличию боковых радикалов).

АГМФ локализируются преимущественно в периплазматическом пространстве клетки и не экскретируются во внеклеточное пространство. Наибольшее число АГМФ характерно для грамотрицательных бактерий и определяет развитие перекрестной устойчивости в пределах группы аминогликозидов. Число модифицирующих ферментов у грамположительных бактерий значительно меньше.

Считают, что невозможно синтезировать аминогликозид, который не будет подвергаться инаktivации бактериальными ферментами, поскольку существует связь между бактериальной активностью антибиотика и наличием в его структуре модифицируемых функциональных групп.

Вторичная резистентность у микроорганизмов к аминогликозидам развивается быстро — «стрептомициновый» тип резистентности. Сочетание аминогликозидов с бета-лактамами может предупреждать развитие устойчивости микроорганизмов в процессе лечения благодаря синергизму антибактериального действия.

Аминогликозиды I поколения подвержены действию 15 ферментов, II поколения — 10 ферментов, на аминогликозиды III и IV поколений могут действовать 3 фермента. В связи с этим, если при лечении инфекционного заболевания оказались неэффективными препараты III поколения, нет смысла назначать аминогликозиды I или II поколений.

Устойчивость микроорганизмов к аминогликозидам, обусловленная изменением строения рибосом, встречается относительно редко (исключение — стрептомицин). Модификация рибосом лежит в основе устойчивости к стрептомицину у 5% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и у половины устойчивых к нему штаммов *Enterococcus* spp. На такие штаммы энтерококков комбинация стрептомицина с пенициллинами не оказывает синергичного действия *in vitro*, но эти микроорганизмы обычно чувствительны к комбинации гентамицина с пенициллинами, поскольку для гентамицина не характерен такой механизм развития устойчивости.

Существуют стрептомицинзависимые бактерии, которые используют это вещество для своего роста. Это явление связано с мутацией, приводящей к изменениям рецепторного белка P12.

Фармакокинетика у всех аминогликозидов примерно одинаковая. Молекулы аминогликозидов являются высокополярными соединениями, в связи с чем плохо растворяются в липидах и поэтому при приеме внутрь практически не всасываются из ЖКТ (в системный кровоток поступает менее 2%). Однако при инфекционных заболеваниях ЖКТ всасывание увеличивается, поэтому длительный прием внутрь может привести к накоплению аминогликозида и возникновению токсической концентрации. Основными путями введения аминогликозидов при их системном использовании являются в/м и в/в. Связывание аминогликозидов с белками крови низкое и колеблется для разных ЛС этой группы от 0 до 30% (например тобрамицин практически не связывается с белками). Время достижения *Stax* при в/м введении аминогликозидов — 1–1,5 ч. У больных в тяжелом состоянии, особенно при шоке, всасывание после в/м инъекции может замедляться из-за плохого кровоснабжения тканей. Время сохранения терапевтической концентрации в крови при введении каждые 8 ч — примерно 8–10 ч. Объем распределения (0,15–0,3 л/кг) близок к объему внеклеточной жидкости и составляет 25% безжировой массы тела. Вследствие своей полярности аминогликозиды не проникают в большинство клеток. Они распределяются в основном в плазме крови и во внеклеточной жидкости (включая жидкость абсцессов, плевральный выпот, асцитическую, перикардальную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости), кроме ликвора. В терапевтических концентрациях у взрослых аминогликозиды не проходят через ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек проницаемость увеличивается. Так, например, в отсутствии воспаления концентрация аминогликозида в спинно-мозговой жидкости

может составлять менее 10% от сывороточной, тогда как при менингите может достигать 20–50% от содержания в крови. У новорожденных достигаются более высокие концентрации в ликворе, чем у взрослых. Однако есть ткани организма, в которые антибиотики-аминогликозиды проникают хорошо и где они накапливаются внутриклеточно. К ним относятся органы с хорошим кровоснабжением — печень, почки (накапливаются в корковом веществе), ткани внутреннего уха. Так, концентрации аминогликозидов во внутреннем ухе и почках могут в 10 и более раз превышать их уровень в плазме. В полиморфно-ядерных лейкоцитах аминогликозиды обнаруживаются в концентрациях, составляющих примерно 70% от внеклеточных концентраций. Аминогликозиды практически не подвергаются биотрансформации. Выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в моче. В тех случаях, когда аминогликозиды принимают внутрь, 80–90% выводится с фекалиями в неизмененном виде. Низкие концентрации отмечаются в желчи, грудном молоке, бронхиальном секрете. $T_{1/2}$ из крови у взрослых при нормальной функции почек составляет примерно 2–2,5 ч; у детей это время больше (в связи с незрелостью механизмов экскреции). Так, у новорожденных первых дней жизни $T_{1/2}$ может составлять до 15–18 ч, укорачиваясь к 21 дню жизни до 6 ч. $T_{1/2}$ увеличивается при почечной недостаточности (в 7 и более раз). При передозировке или кумуляции аминогликозидов эффективны гемодиализ и перитонеальный диализ.

Основными показаниями к применению аминогликозидов являются тяжелые системные инфекции, вызываемые главным образом аэробными грамотрицательными бактериями и стафилококками (гентамицин, нетилмицин, амикацин, тобрамицин и др.). Аминогликозиды иногда назначают эмпирически в виде монотерапии, чаще — при подозрении на смешанную этиологию — они применяются в сочетании с бета-лактамами и ЛС, активными в отношении анаэробов (например линкозамиды).

Аминогликозиды имеют узкий терапевтический диапазон и являются более токсичными соединениями, чем антибиотики других групп, поэтому их следует назначать только при тяжелых заболеваниях, и только в тех случаях, когда менее токсичные антибактериальные средства оказываются неэффективными или по каким-либо причинам противопоказаны.

Аминогликозиды могут быть показаны при лечении госпитальных (внутрибольничных, нозокомиальных, от греч. *nosokomeo* — ухаживать за больным) инфекций различной локализации, эффективны при бактериемии, сепсисе, при подозрении на сепсис у больных с нейтропенией, при эндокардите, остеомиелите, осложненных внутрибрюшных инфекциях (перитонит, абсцесс в брюшной полости). В урологии эти ЛС применяют (главным образом в условиях стационара) при лечении осложненных инфекций мочевыделительной системы (тяжелые формы пиелонефрита, паранефрит, уросепсис, карбункул почки). Аминогликозиды используются при лечении послеоперационных гнойных осложнений, после операций на костях и суставах, для профилактики инфекций у больных с нейтропенией. Аминогликозиды показаны для лечения опасных инфекционных заболеваний, в т.ч. чумы и туляремии (прежде всего стрептомицин).

Применяют аминогликозиды в комбинированной терапии туберкулеза: стрептомицин — относится к группе основных противотуберкулезных средств, его применяют также для лечения некоторых редких инфекций; канамицин и амикацин — являются резервными противотуберкулезными средствами.

По особым показаниям (кишечные инфекции, селективная деконтаминация кишечника) аминогликозиды назначают внутрь (неомицин, канамицин).

Обязательными условиями для назначения аминогликозидов являются:

- строгий расчет дозы с учетом массы тела, возраста пациента, функции почек, локализации и тяжести инфекции;
- соблюдение режима дозирования;
- мониторинг концентрации вещества в крови;
- определение уровня креатинина в плазме крови (в связи с увеличением $T_{1/2}$ при почечной недостаточности);
- проведение аудиометрии до и после лечения.

В офтальмологии аминогликозиды (амикацин, гентамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин) применяют местно в виде инстилляций, субконъюнктивальных и интравитреальных инъекций, а также системно. Растворы для местного применения готовят *ex tempore*. Аминогликозиды довольно хорошо проходят через гематофтальмический барьер. При системном применении терапевтическая концентрация во влаге передней камеры и в стекловидном теле достигается медленно (1–2 ч). При закапывании в конъюнктивальный мешок они практически не подвергаются системной абсорбции, обнаруживаются в терапевтической концентрации в строме роговицы, влаге передней камеры и стекловидном теле в течение 6 ч.

Показаниями для назначения аминогликозидов в офтальмологической практике являются следующие инфекционно-воспалительные заболевания: блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, бактериальный кератит, дакриоцистит, увеит и др. Применяют аминогликозиды также для профилактики послеоперационных и посттравматических инфекционных осложнений. Стрептомицин наиболее эффективен для лечения туберкулезных поражений глаз.

Для местного применения в офтальмологии и оториноларингологии при гнойной бактериальной инфекции разработаны специальные лекарственные формы гентамицина, тобрамицина и неомицина. При инфекциях с выраженным воспалительным и аллергическим компонентом эффективны лекформы, в т.ч. мази, с дополнительным содержанием дексаметазона или бетаметазона.

Все антибиотики-аминогликозиды обладают характерными токсическими свойствами — ототоксичностью (кохлеарной и вестибулярной), нефротоксичностью и, реже — нейротоксичностью с развитием нейромышечной блокады.

Чаще нефро- и ототоксичность проявляются у детей, пожилых пациентов, при исходно нарушенной функции почек и слуха. Однако развитие нефротоксичности у детей до трех месяцев жизни менее вероятно, чем у взрослых, поскольку механизм захвата антибиотика-аминогликозида щеточной каемкой эпителия почек еще недостаточно развит.

Согласно данным исследований на животных и у человека, нефро- и ототоксичность антибиотиков-аминогликозидов обусловлена тем, что они накапливаются в высоких

концентрациях в корковом веществе почек, а также в эндолимфе и перилимфе внутреннего уха.

Ототоксичность аминогликозидов — тяжелое проявление их побочного действия. Накопление вещества в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа приводит к их изменениям. Обратная диффузия вещества в кровоток происходит медленно. $T_{1/2}$ аминогликозидов из жидкостей внутреннего уха в 5–6 раз больше, чем $T_{1/2}$ из крови. При высокой сывороточной концентрации аминогликозида в крови риск ототоксичности возрастает.

Выраженность стойких слуховых и вестибулярных нарушений зависит от количества поврежденных волосковых клеток и возрастает при увеличении длительности лечения. При повторном применении аминогликозидов гибнет все больше волосковых клеток, в конечном итоге это может привести к глухоте. Количество волосковых клеток уменьшается с возрастом, поэтому ототоксическое действие более вероятно у пожилых пациентов.

Хотя все аминогликозиды способны вызывать и слуховые, и вестибулярные расстройства, ототоксическое действие отдельных препаратов является частично избирательным. Так, стрептомицин и гентамицин обычно вызывают вестибулярные нарушения; амикацин, канамицин и неомицин — слуховые, тобрамицин — и те и другие. Частоту ототоксического действия оценить трудно. По данным аудиометрии она составляет в среднем 10–25%. Кохлеарные расстройства у детей могут проявляться глухотой, а у детей до 1 года — глухонемой. При развитии ототоксического действия вначале нарушается восприятие высоких частот (более 4000 Гц), которое можно обнаружить с помощью аудиометрии, затем наступает необратимое снижение слуха, заметное для пациента.

Поскольку начальные проявления ототоксичности обратимы, за больными, принимающими антибиотики-аминогликозиды в высоких дозах и/или длительное время, необходимо вести тщательное наблюдение. Однако тугоухость может развиваться и через несколько недель после отмены антибиотика. При парентеральном использовании наиболее ототоксичны: неомицин > мономицин > канамицин > амикацин.

Вестибулярные расстройства могут проявляться головокружением, нарушением координации движений, изменением походки и др. Риск вестибулярных расстройств особенно велик при применении стрептомицина: по данным исследований, клинически выраженные необратимые вестибулярные расстройства возникали у 20% больных, принимавших стрептомицин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель.

Нефротоксичность аминогликозидов обусловлена тем, что они избирательно накапливаются в эпителиальных клетках коркового слоя почек и могут вызывать структурные и функциональные изменения в проксимальных канальцах. При умеренных дозах происходит набухание эпителия канальцев, при высоких возможно развитие острого канальцевого некроза. Нефротоксическое действие приводит к повышению уровня креатинина в сыворотке крови или к снижению клиренса креатинина. Легкое и обычно обратимое нарушение функции почек отмечается у 8–26% больных, получающих аминогликозиды дольше нескольких суток. Нефротоксичность зависит от общей дозы и, следовательно, чаще возникает при длительном лечении. Нефротоксическое действие усиливается, если Cr_{min} в крови превышает порог токсического действия. Отдельные

аминогликозиды различаются по степени нефротоксичности, которая, по данным экспериментов на животных, зависит от концентрации препарата в корковом веществе почек. Неомицин в большей степени, чем другие аминогликозиды, накапливается в почках и обладает высокой нефротоксичностью, его применяют в основном местно. Наименьшая нефротоксичность у стрептомицина и нетилмицина. В сравнении с гентамицином амикацин менее нефротоксичен, но несколько более ототоксичен (слуховая часть VIII пары черепно-мозговых нервов поражается чаще вестибулярной). Вероятность проявления ототоксичности выше при нарушении функции почек и дегидратации, в т.ч. ожоговой. Однократное введение суточной дозы (80–100% стандартной) позволяет уменьшить риск токсических эффектов при сохранении аналогичной клинической эффективности. Степень нефротоксичности уменьшается в ряду: гентамицин > амикацин > канамицин > тобрамицин. Предполагают, что факторами риска нефротоксического действия служат пожилой возраст, болезни печени и септический шок. Наиболее опасным последствием поражения почек является замедление выведения вещества, что еще более усиливает токсичность. Поскольку клетки проксимальных канальцев способны к регенерации, нарушение функции почек, как правило, носит обратимый характер, если у пациента не было предшествующей почечной патологии.

Аминогликозиды могут ухудшать нервно-мышечную передачу, вызывая нервно-мышечную блокаду. В результате возникновения слабости диафрагмальной и других дыхательных мышц возможен паралич дыхания. По данным экспериментов на животных, аминогликозиды тормозят высвобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний и снижают чувствительность к нему н-холинорецепторов на постсинаптических мембранах.

Риск возникновения этого осложнения повышается в следующих случаях: возникновение токсической концентрации ЛС в крови (в 8–10 раз выше терапевтической); наследственная или приобретенная предрасположенность к нарушению нервно-мышечной передачи (например паркинсонизм, миастения); период новорожденности, особенно у недоношенных детей (у новорожденных запасы ацетилхолина малы и при возникновении возбуждения в синаптическую щель его высвобождается меньше; кроме того, у детей выше активность ацетил- и бутирилхолинэстеразы, которые разрушают ацетилхолин); одновременное назначение миорелаксантов и других ЛС, влияющих на нервно-мышечную передачу. Действие аминогликозидов на нервно-мышечное проведение нивелируется кальцием, поэтому для лечения этого осложнения пациенту в/в вводят соли кальция. К другим неврологическим нарушениям, которые могут вызвать аминогликозиды, относятся энцефалопатия и парестезия. Стрептомицин может вызвать поражение зрительного нерва.

Аминогликозиды не являются сильными аллергенами, поэтому кожная сыпь, зуд, отек наблюдаются нечасто. Местнораздражающее действие при правильной технике введения проявляется редко.

Проявление токсического действия аминогликозидов возможно и при местном применении (особенно на фоне почечной недостаточности). Так, при длительном наружном использовании, особенно на больших участках поврежденной кожи (обширные раны, ожоги), происходит всасывание ЛС в системный кровоток. Аминогликозиды быстро

всасываются при введении в серозные полости, при этом возможна блокада нервно-мышечной передачи.

Применение при беременности. Все аминогликозиды проходят через плаценту, иногда создавая значительные концентрации в пуповинной крови и/или околоплодных водах, и могут оказывать нефротоксическое действие на плод (концентрация аминогликозидов в крови плода составляет 50% уровня в крови матери). Кроме того, имеются сообщения о том, что некоторые аминогликозиды (стрептомицин, тобрамицин) вызывали снижение слуха, вплоть до полной необратимой двухсторонней врожденной глухоты у детей, матери которых получали аминогликозиды в период беременности. Данных о применении других аминогликозидов во время беременности недостаточно, адекватных и строго контролируемых исследований применения у человека не проведено. В связи с этим применение аминогликозидов при беременности возможно только по жизненным показаниям, когда антибиотики других групп не могут быть использованы или оказались неэффективны.

Применение в период грудного вскармливания. Аминогликозиды проникают в грудное молоко в различных, но небольших количествах (например, до 18 мкг/мл для канамицина). Однако аминогликозиды плохо всасываются из ЖКТ и связанных с ними осложнений у детей не зарегистрировано. Тем не менее на время лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку велика вероятность развития у ребенка дисбактериоза.

Взаимодействие с другими ЛС. Антибиотики-аминогликозиды фармацевтически несовместимы с пенициллинами, цефалоспоридами, гепарином натрия, хлорамфениколом (выпадают в осадок). Нельзя назначать одновременно, а также в течение 2–4 недель после терапии аминогликозидами, ототоксичные (фуросемид, этакриновая кислота, полимиксины, гликопептиды, ацетилсалициловая кислота и др.) и нефротоксичные (метициллин, уреидо- и карбоксипенициллины, полимиксины, ванкомицин, цефалоспорины I поколения, ацикловир, ганцикловир, амфотерицин В, препараты платины и золота, декстраны — Полиглюкин, Реополиглюкин, индометацин и др.) средства. Миорелаксанты усиливают вероятность паралича дыхания. Индометацин, фенилбутазон и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять выведение аминогликозидов из организма. При одновременном и/или последовательном применении двух и более аминогликозидов (неомицин, гентамицин, мономицин и тобрамицин, нетилмицин, амикацин) их антибактериальное действие ослабляется (конкуренция за один механизм «захвата» микробной клеткой), а токсические эффекты усиливаются. При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза, в т.ч. метоксифлураном, курареподобными препаратами, опиоидными анальгетиками, магния сульфатом и полимиксинами для парентерального введения, а также при переливании больших количеств крови с цитратными консервантами усиливается нервно-мышечная блокада.

Наличие реакций повышенной чувствительности к одному из аминогликозидов в анамнезе является противопоказанием к назначению других препаратов этой группы в связи с наличием перекрестной гиперчувствительности. При системном применении антибиотиков-аминогликозидов необходимо сопоставлять риск и пользу при наличии следующих медицинских проблем: дегидратация, тяжелая почечная недостаточность с азотемией и уремией, поражения VIII пары черепно-мозговых нервов, заболевания

слухового и вестибулярного аппарата, неврит слухового нерва, миастения, паркинсонизм и ботулизм (в связи с тем, что аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст.

Следует учитывать, что условиями, способствующими возникновению ототоксичности и нефротоксичности, являются: длительное превышение (даже в незначительной степени) терапевтической концентрации препарата в крови; заболевания почек и сердечно-сосудистой системы, приводящие к кумуляции; заболевания, облегчающие проникновение аминогликозида в ликвор внутреннего уха (отит, менингит, родовая травма, гипоксия в родах и др.), одновременный прием ото- и нефротоксичных ЛС.

Для предупреждения нефротоксичности аминогликозидов необходим постоянный контроль функции почек: анализ мочи, анализ крови с определением креатинина и расчет клубочковой фильтрации каждые три дня (при снижении этого показателя на 50% необходима отмена препарата), мониторинг концентрации ЛС в крови. Следует иметь в виду, что у больных с почечной недостаточностью аминогликозиды кумулируют и возрастает риск нефротоксического действия, в связи с чем необходима коррекция дозы.

Для профилактики ототоксичности необходимо не реже двух раз в неделю проводить аудиометрический и лабораторный контроль и также тщательный мониторинг концентраций аминогликозида в крови. В связи с возможностью нарушения нервно-мышечной передачи при терапии аминогликозидами эти ЛС не должны назначаться пациентам с миастенией, на фоне и после введения миорелаксантов.

В связи с тем, что фармакокинетика аминогликозидов вариабельна и возможно превышение терапевтических концентраций, необходимо в процессе лечения проводить мониторинг концентрации ЛС в крови. Значения пиковых концентраций в крови варьируют у разных пациентов и зависят от объема распределения. Величина объема распределения связана с массой тела, объемом жидкости и жировой ткани, состоянием пациента. Так, например, объем распределения повышен у пациентов с обширными ожогами, асцитом и, наоборот, снижен при мышечной дистрофии.

Для аминогликозидов $T_{1/2}$ из внутреннего уха и почек может достигать 350 ч и более. Следовые концентрации антибиотиков в крови определяются на протяжении двух и более недель после отмены терапии. В связи с этим нельзя проводить повторный курс лечения аминогликозидами в течение 2–4 недель после последнего приема препарата данной группы из-за высокой вероятности развития побочных эффектов.

В стоматологической практике аминогликозиды применяют при остеомиелите и других тяжелых процессах, вызванных полирезистентной к другим антибиотикам флорой, а также местно (гентамицин) при пародонтите, стоматите, хейлите.

У грудных детей, получавших стрептомицин в дозах, превышающих максимально рекомендуемые, отмечалось угнетение ЦНС (ступор, вялость, кома или глубокое угнетение дыхания). При этом следует помнить, что все аминогликозиды могут вызывать блокаду нервно-мышечной передачи. Необходимо соблюдать осторожность (в т.ч. при использовании амикацина, гентамицина, канамицина, нетилмицина и тобрамицина) при использовании у недоношенных детей и новорожденных, т.к. функции почек у них

недостаточно развиты и это может привести к увеличению $T_{1/2}$ и проявлению токсического действия.

В заключение следует отметить, что аминогликозиды — бактерицидные антибиотики широкого спектра действия с преимущественной эффективностью в отношении аэробной грамотрицательной флоры. Несмотря на то, что аминогликозиды имеют бóльшую токсичность по сравнению с другими антибиотиками, они не потеряли своего значения, и применяются для лечения тяжелых инфекций, в т.ч. эндокардита, сепсиса, туберкулеза. К важным особенностям действия аминогликозидов относится их активность в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний.