

УДК 615.08

Нетилмицин

Г.К. Решедько

НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «СГМА Росздрава», Смоленск, Россия

Несмотря на появление новых классов антибактериальных препаратов аминогликозидные антибиотики по-прежнему широко используются в клинической практике. Бактерицидное действие в отношении многих микроорганизмов, синергизм при сочетании с другими антибиотиками позволяют использовать этот класс антибактериальных препаратов для лечения нозокомиальных, в том числе тяжелых, а также некоторых внебольничных инфекций. В данной статье представлен обзор данных по одному из наиболее интересных представителей аминоглико-

зидов – нетилмицину. Подробно рассмотрены основные аспекты фармакокинетики, фармакодинамики и особенности клинического применения в сравнении с другими антимикробными препаратами. Большое внимание уделено обсуждению проблем антибиотикорезистентности к различным аминогликозидам в России и других странах.

Ключевые слова: аминогликозиды, нетилмицин, антибиотикорезистентность, фармакодинамика, обзор.

Netilmicin

G.K. Reshedko

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

In spite of development of number of new antimicrobials of other classes, aminoglycosides are still widely used in clinical practice. Their rapid bactericidal activity against the majority of common human pathogens as well as synergism with some other antimicrobials such as β -lactams and glycopeptides allow usage of these agents

for treatment of nosocomial and some community-acquired infections. One of the most interesting representatives of aminoglycosides – netilmicin, is described in detail in this literature review.

Key words: aminoglycosides, netilmicin, microbial resistance, pharmacodynamics, review

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

Эл. почта: galina@antibiotic.ru

Несмотря на появление новых классов антибактериальных препаратов аминогликозидные антибиотики по-прежнему широко используются в клинической практике. Бактерицидное действие в отношении многих микроорганизмов, синергизм при сочетании с другими антибиотиками позволяют использовать этот класс антибактериальных препаратов для лечения нозокомиальных, в том числе тяжелых, а также некоторых внебольничных инфекций. Важным шагом в применении аминогликозидов явилась возможность использования однократного введения всей суточной дозы. В исследованиях на животных, а затем при проведении клинических испытаний была показана равная эффективность, отсутствие усиления, а в некоторых случаях и снижение токсичности аминогликозидов при данном режиме, по сравнению с использованием традиционных схем введения этих препаратов. Возможность использования однократного введения всей суточной дозы как более щадящего и экономичного режима привлекает внимание клиницистов.

В настоящее время аминогликозиды первого поколения как наиболее токсичные представители этого класса антибактериальных препаратов используются только в определенных клинических ситуациях, например, стрептомицин применяют для лечения туберкулеза. В основном же в клинической практике широко используются аминогликозиды II и III поколения: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин и амикацин.

Нетилмицин, как и все остальные аминогликозиды, применяется в клинической практике достаточно давно. Однако он обладает некоторыми свойствами, которые отличают его от остальных представителей этой группы антибактериальных препаратов. Нетилмицин активен против ряда штаммов, резистентных к гентамицину и тобрамицину, а в ряде случаев и к амикацину. Кроме того, в отличие от других антибиотиков этого класса, он обладает несколько меньшей ототоксичностью и нефротоксичностью.

Антимикробные свойства нетилмицина

Структура и механизм действия. Нетилмицин представляет собой полусинтетическое производное 1-N-этилсизомицина (рис.1).

Как и другие аминогликозиды, нетилмицин действует бактерицидно, то есть вызывает гибель бактериальной клетки за счет блокирования синтеза белка в результате снижения точности трансляции матричной РНК на рибосоме [1, 2]. Для оказания эффекта нетилмицин должен достигнуть цитоплазмы. Он диффундирует через водные каналы, сфор-

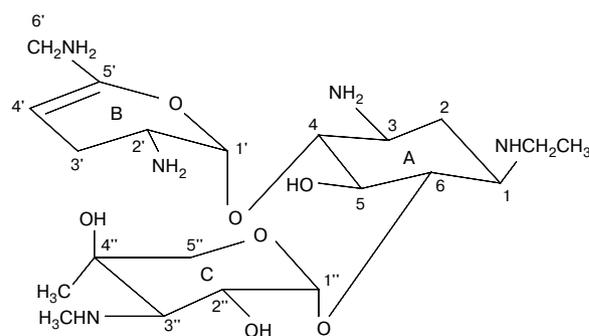


Рис. 1. Химическая структура нетилмицина

мированные пориновыми белками в наружной мембране грамотрицательных бактерий, и таким образом проникает в периплазматическое пространство. Последующий транспорт нетилмицина через цитоплазматическую (внутреннюю) мембрану является энергозависимым от электронного транспорта, в частности от потенциала мембраны. Нетилмицин связывается с наружной мембраной клеточной стенки грамотрицательных бактерий и затем проникает внутрь микроорганизмов с аэробным типом метаболизма, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. или представители семейства *Enterobacteriaceae*, с использованием специфического механизма. Для аэробного метаболизма этих бактерий необходимо функционирование электронной транспортной цепочки, находящейся в цитоплазматической мембране. В результате этого процесса происходит высвобождение ионов водорода за пределы бактериальной клетки, что повышает электрохимический градиент мембраны. При накоплении большого положительного заряда протоны устремляются внутрь клетки (рис. 2) [3].

Клетка использует эту энергию для синтеза АТФ. За счет этой энергии внутрь бактериальной клетки проникает и нетилмицин [4]. При достижении высоких концентраций нетилмицина в цитоплазме происходит гибель микроорганизма.

Степень энергетически зависимой фазы ограничена и может ингибироваться двухвалентными катионами (кальций, магний), гиперосмолярностью, снижением pH и анаэробными условиями [5, 6]. Повышенным содержанием двухвалентных катионов в питательной среде для определения чувствительности микроорганизмов могут объясняться некорректные результаты тестирования [7]. В кислой среде или в анаэробных условиях наличие ионов водорода вне клетки снижает способность клетки выталкивать ионы водорода за пределы клетки. В результате электрохимический потенциал снижается и проникновение антибио-

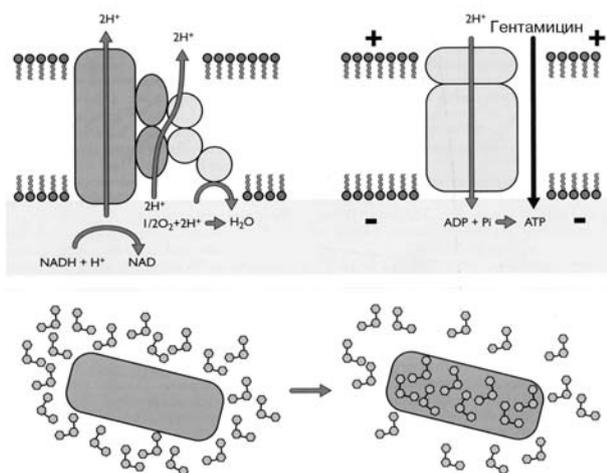


Рис. 2. Механизм проникновения аминогликозидов в бактериальную клетку

тика внутрь клетки значительно уменьшается [8]. Если факультативные аэробные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* или *Staphylococcus aureus* попадают в атмосферу со сниженным содержанием кислорода, то они меняют аэробное дыхание на ферментацию. В этой ситуации активность аминогликозидов значительно снижается, например, в абсцессе, гиперосмолярной кислой моче и др. [9]. Отсутствием системы электронного транспорта у анаэробных бактерий объясняется их природная резистентность к данному классу препаратов [10].

Спектр активности нетилмицина. Нетилмицин обладает широким спектром активности, включающим представителей семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*; неферментирующие грамотрицательные бактерии, такие как *Acinetobacter* spp.; *Staphylococcus* spp., в том числе пенициллино- и метициллинорезистентные [11–13]. Активность *in vitro* нетилмицина представлена в табл. 1.

Многочисленные исследования *in vitro* подтверждают хорошую активность нетилмицина в отношении перечисленных микроорганизмов (см. табл. 1).

При изучении чувствительности штаммов, выделенных из мочи у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, находившихся на стационарном лечении в отделениях урологии в стационарах Германии, были получены следующие результаты: среди 306 исследованных штаммов *E.coli* к нетилмицину чувствительными были 96,7%, из 67 исследованных штаммов *P. mirabilis* – 74,6%, из 22 штаммов *P. vulgaris* – 77,3%, из 48 бактерий рода *Klebsiella* к нетилмицину были чувствительны 97,9% [15].

При исследовании 576 нозокомиальных штам-

мов *Acinetobacter* spp., выделенных в стационарах Польши, чувствительными к нетилмицину были 88% штаммов [16]. В исследованиях, проведенных в 1991–2001 гг. в 70 стационарах Чешской Республики, резистентность *Acinetobacter* spp. к нетилмицину наблюдалась у 17% штаммов, в то время как к амикацину – у 47%, к тобрамицину – у 31%, к гентамицину – у 87% штаммов [17]. Исследования, проведенные в Швеции в 1999–2000 гг., показали, что нетилмицин обладал активностью против более чем 90% нозокомиальных штаммов, выделенных в 29 отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), среди них: *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *S. aureus*, что позволило отнести нетилмицин к препаратам выбора для терапии инфекций, вызванных этими микроорганизмами [18].

При изучении 790 изолятов, выделенных из крови в течение трех периодов: в 1982–1983 гг., 1984–1985 гг. и 1987–1988 гг., были отмечены следующие уровни устойчивости к аминогликозидам: среди стафилококков резистентность к гентамицину отмечена у 26–41%, к тобрамицину 26–46%, к нетилмицину – 3–31% и к амикацину – у 3–36% штаммов. Среди аэробных грамотрицательных бак-

Таблица 1. Антимикробная активность нетилмицина [14]

Микроорганизмы	МПК ₅₀ , мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25
Коагулазонегативные стафилококки	0,03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	8,0
<i>Neisseria meningitidis</i>	16,0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5
<i>Escherichia coli</i>	0,5
<i>Klebsiella</i> spp.	0,5
<i>Enterobacter</i> spp.	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	1,0
<i>Proteus vulgaris</i>	0,5
<i>Morganella morganii</i>	0,5
<i>Providencia stuartii</i>	8,0
<i>Salmonella</i> spp.	0,25
<i>Shigella</i> spp.	1,0
<i>Serratia marcescens</i>	0,25
<i>Acinetobacter</i> spp.	8,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,0

Таблица 2. Чувствительность (в %) к аминогликозидам гентамицинорезистентных нозокомиальных грамотрицательных аэробных бактерий

Микроорганизм	Число штаммов	Нетилмицин	Амикацин	Тобрамицин
<i>Klebsilla pneumoniae</i>	302	61,9	72,8	3,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	132	100	84,8	24,2
<i>Escherichia coli</i>	116	98,3	86,2	5,2
<i>Proteus mirabilis</i>	88	54,5	97,7	15,9
<i>Serratia marcescens</i>	70	77,1	91,4	0

терий резистентность к гентамицину колебалась в пределах 12–14%, к тобрамицину – 7–11%, к нетилмицину – 7–9% и к амикацину – у 1–7,5% штаммов [19].

При исследовании чувствительности 747 изолятов *S. aureus*, выделенных из клинического материала у амбулаторных и стационарных пациентов, была получена наибольшая активность нетилмицина по сравнению с другими аминогликозидами. Так, резистентными к гентамицину были 13% штаммов (8% – у амбулаторных, 16% – у стационарных больных), к тобрамицину – 37% (21% – у амбулаторных, 47% – у стационарных), к амикацину – 21% (13% – у амбулаторных, 27% – у стационарных), в то время как к нетилмицину – 6% (5% – у амбулаторных, 7% – у стационарных) больных [20].

В российских исследованиях также была подтверждена высокая активность нетилмицина как в отношении возбудителей внебольничных, так и нозокомиальных инфекций. Так, в многоцентровом исследовании АРМИД было получено, что резистентность к нетилмицину среди штаммов *E. coli*, выделенных у детей с внебольничными инфекциями мочевыводящих путей, составила всего 5,4%, в то время как к гентамицину – 9,7% [21].

В исследовании, проведенном в ОРИТ 4 стационаров Москвы в 2003 г., чувствительность среди нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii* к нетилмицину составила 75,8%, в то время как к амикацину – 41%, а к гентамицину только 14,5% [22]. Сходные данные были получены в исследовании, проведенном в 11 ОРИТ Екатеринбурга в 2002–2004 гг. Чувствительность нозокомиальных *Acinetobacter* spp. к нетилмицину составила 91,2%, тогда как к гентамицину чувствительными были 14,2% штаммов, к амикацину – 17,1% [23].

Особый интерес представляют данные по активности в отношении гентамицинорезистентных штаммов. В проспективном исследовании, проведенном НИИ антимикробной химиотерапии и Центром по мониторингу антибиотикорезистентности в 2002–2004 гг., была изучена активность тобрамицина, нетилмицина и амикацина в отноше-

нии нозокомиальных штаммов грамотрицательных аэробных бактерий, полученных от пациентов с инфекциями в ОРИТ. В исследование были включены штаммы, выделенные в 13 ОРИТ России. Данные представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, нетилмицин значительно превосходил по активности тобрамицин. Необходимо отметить выраженную активность нетилмицина против штаммов *A. baumannii* и *E. coli*, которая была выше, чем у амикацина.

Постантибиотический эффект и синергизм при комбинации с другими антибиотиками. Нетилмицин обладает постантибиотическим эффектом в отношении ряда микроорганизмов, таких как *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *S. marcescens* и *P. aeruginosa* [24–28]. Однако в кислой среде постантибиотический эффект нетилмицина в отношении штаммов *P. aeruginosa* значительно снижается [29].

Одним из важных свойств нетилмицина является наличие синергизма при его комбинации с другими классами антибиотиков. В исследованиях *in vitro* был отмечен синергизм в действии против 32 метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* при сочетании нетилмицина с ванкомицином. В отличие от комбинаций (ванкомицин+цефазолин, ванкомицин+имипенем), при использовании которых был достигнут бактериостатический эффект в отношении 22 штаммов (средняя фракционная подавляющая концентрация составила 0,35 и 0,46 мкг/мл соответственно), сочетание нетилмицина с ванкомицином дало бактериостатический эффект в отношении всех 32 штаммов (средняя фракционная подавляющая концентрация составила 1,096 мкг/мл), а в отношении нетилмициночувствительных изолятов был достигнут бактерицидный эффект. Синергидный эффект существенно возрастал при добавлении к этой комбинации бета-лактамов антибиотиков (цефазолина или имипенема) [30].

Имеется сообщение об усилении эффекта пенициллина в отношении *Enterococcus faecalis* при его комбинации с нетилмицином [31]. Причем, было

показано, что комбинация пенициллина с гентамицином имеет сходную *in vitro* активность с комбинацией пенициллина с нетилмицином [32]. Был получен синергидный эффект в исследовании *in vitro* против метициллино- и гентамицинорезистентных штаммов *S. epidermidis* при использовании комбинации амоксициллина/клавуланата с нетилмицином [33]. Также был отмечен синергизм при комбинации цефтриаксона с нетилмицином против штаммов *Streptococcus* spp. [34].

Описан синергизм комбинации пиперациллина/тазобактама с нетилмицином в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*: *P. mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* и *S. marcescens*. Так, среди 111 штаммов энтеробактерий, чувствительных к нетилмицину, в 55% случаев был отмечен синергизм, в отношении остальных микроорганизмов – аддитивное действие. Среди 51 штамма, резистентного или умеренно резистентного к нетилмицину, только 8 подавлялись при действии комбинации пиперациллина/тазобактама с нетилмицином в их терапевтических концентрациях (для 3 штаммов был отмечен синергизм, для 5 – аддитивное действие) [35]. Также имеются сообщения об усилении антибактериального эффекта *in vitro* в отношении штаммов *Enterobacteriaceae* при использовании комбинации цефотаксима с нетилмицином [36] и комбинации цефтазида с нетилмицином [37].

Был исследован синергизм сочетаний пиперациллина и имипенема/циластатина с гентамицином, тобрамицином, амикацином, исепацином и нетилмицином в отношении 54 имипенемочувствительных и импенеморезистентных штаммов *P. aeruginosa*. Отмечен синергизм при сочетании пиперациллина со всеми аминогликозидами, причем против штаммов *P. aeruginosa*, как чувствительных, так и резистентных к имипенему [38].

Приобретенная резистентность. Основными механизмами резистентности к аминогликозидам у грамотрицательных аэробных бактерий, а также у стафилококков являются снижение проницаемости клеточной стенки и продукция *аминогликозид-модифицирующих ферментов* (АГМФ). АГМФ изменяют структуру аминогликозидов, в результате чего они не могут связаться с мишенью и соответственно вызвать гибель бактериальной клетки. В настоящее время хорошо известны 14 АГМФ у грамотрицательных бактерий и 3 у стафилококков: ацетилтрансферазы (ААС), аденилтрансферазы (АНН) и фосфотрансферазы (АРН). Ацетилтрансферазы связываются с аминогруппами в молекуле аминогликозидов, а аденилтрансферазы и фосфотрансферазы воздействуют на гидроксильные группы. Однако большинство из них модифицируют другие аминогликозиды и не изменяют структуру нетилмицина. Поэтому, несмотря на то, что нетилмицин относится к группе производных гентамицина, он сохраняет активность против многих бактерий, устойчивых к гентамицину. Также отмечено сохранение активности нетилмицина в отношении тобрамицино- и амикацино- резистентных микроорганизмов. Резистентность к нетилмицину у грамотрицательных бактерий может быть обусловлена только продукцией ацетилтрансфераз (табл. 3)

У грамположительных микроорганизмов резистентность к нетилмицину формируется за счет продукции бифункционального фермента – АРН(2'')+ААС(6'), который одновременно воздействует на гидроксильную группу в положении 2'' и аминогруппу в положении 6'. Остальные два АГМФ нетилмицин не модифицируют.

Фармакокинетика

Нетилмицин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, поэтому применяют его только парентерально. Данные по фармакокинетическим

Таблица 3. АГМФ, обуславливающие резистентность к нетилмицину [39]

Аминогликозид-модифицирующие ферменты	Модифицируемые аминогликозиды	Микроорганизмы – продуценты АГМФ
ААС(3)-IV	Гентамицин, тобрамицин, нетилмицин	<i>Salmonella</i> spp.
ААС(3)-V	Гентамицин, тобрамицин, нетилмицин	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.
ААС(6')-I	Тобрамицин, нетилмицин, амикацин	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.
ААС(6')-II	Тобрамицин, нетилмицин, амикацин	<i>Pseudomonas</i> spp.
ААС(2')-I	Гентамицин, тобрамицин, нетилмицин	<i>Providencia</i> spp., <i>Proteus</i> spp.
АРН(2'')+ААС(6')	Канамицин, неомицин, гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин, исепамицин	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.

показателям нетилмицина после парентерального введения представлены в табл. 4.

При внутримышечном введении в дозе 1 мг/кг у взрослых пациентов в крови создается пиковая концентрация 3–5 мг/л через 30–40 мин после введения. Увеличение дозы в 2 раза ведет к увеличению концентрации примерно в 2 раза. При внутривенном введении нетилмицина в дозе 2 и 3 мг/кг через 30 мин формируется концентрация 12 и 16 мг/л соответственно.

Необходимо отметить, что фармакокинетические параметры нетилмицина могут значительно варьировать у новорожденных, в зависимости от гестационного возраста, массы тела и пола. Так, в исследовании, в которое был включен 21 новорожденный ребенок, показана вариабельность периода полувыведения, объема распределения и площади

мицином в дозе 3,5–6 мг/кг, в зависимости от гестационного и постнатального возраста, остаточная концентрация была больше 4 мкг/мл [43].

Отмечена более медленная элиминация нетилмицина у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста, связанная со снижением функции почек. Изменение фармакокинетических параметров находилось в прямой зависимости от состояния функции почек [44].

Распределение. Нетилмицин хорошо проникает в различные органы и ткани. Концентрация нетилмицина в жидкости кожных элементов у 10 здоровых добровольцев была сходна с концентрацией других аминогликозидов. Так, например, отношение концентрации в элементах к концентрации в сыворотке крови составило $4,27 \pm 1,65$. У 10 пациентов с почечной недостаточностью была показана

Таблица 4. Фармакокинетические параметры нетилмицина после однократного введения в дозе 2 мг/кг [40]

Параметры	Путь введения	
	внутримышечно	внутривенно
Максимальная концентрация в крови, мкг/мл	5–7	–
Время достижения максимальных концентраций в крови, ч	0,7–1,1	–
$T_{1/2}$, ч	2–2,4	2,3–3,3
Объем распределения, л/кг	0,1–0,32	0,148
Общий клиренс, мл/мин	55–140	31–68
Почечный клиренс, мл/мин	50–120	–
24-часовая экскреция с мочой, %	80–90	45–88

под фармакокинетической кривой. Отмечена кумуляция нетилмицина в организме новорожденных детей, причем степень кумуляции у детей с гестационным возрастом менее 34 недель статистически более значимая, что диктует необходимость коррекции дозы нетилмицина в зависимости от гестационного возраста [41]. При проведении сравнительного исследования фармакокинетических параметров нетилмицина у 189 новорожденных и 95 детей раннего возраста было показано, что у новорожденных, в отличие от детей раннего возраста, масса тела и пол существенно влияют на объем распределения нетилмицина. В этом исследовании также была получена вариабельность фармакокинетических параметров в зависимости от клиренса креатинина [42]. Влияние функции почек у новорожденных на фармакокинетику нетилмицина было показано еще в одном исследовании, в которое были включены 77 новорожденных детей, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. У 11 пациентов с почечной недостаточностью при лечении нетил-

значительная кумуляция нетилмицина как в крови, так и в жидкости кожных элементов. Однако степень проникновения в жидкость кожных элементов у этих пациентов была снижена, и соотношение нетилмицина в жидкости кожных элементов к концентрации в сыворотке крови составило $2,65 \pm 1,33$ ($p=0,023$) [45].

В исследовании, проведенном на 13 пациентах, которые получали антибиотикопрофилактику нетилмицином в дозе 6 мг/кг (колоректальная хирургия), было показано хорошее проникновение нетилмицина в стенку кишечника и сальниковую клетчатку во время операции и наложения анастомоза. Нетилмицин вводили внутривенно в течение 30 мин. Пиковая концентрация в сыворотке крови (через 10 мин после окончания инфузии) составила $24,4 \pm 3,4$ мг/л, остаточная – $0,9 \pm 0,5$ мг/л. При этом концентрации нетилмицина были равны или превышали его МПК₉₀ для выделенных патогенов *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* у всех пациентов [46].

Нетилмицин распределяется во внеклеточной жидкости. У пациентов с муковисцидозом отмечено увеличение объема распределения и длительности выведения препарата. Максимальные концентрации нетилмицина в мокроте пациентов с муковисцидозом после введения в дозе 5 мг/кг 2 раза в день на 2-й и 6-й дни составляли соответственно 2,6 и 1,5 мг/л [47].

Отмечено незначительное проникновение нетилмицина в спинномозговую жидкость у пациентов с воспалением мозговых оболочек. У пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками, которые получали 150 мг препарата внутривенно или внутримышечно, после первой дозы нетилмицин не был обнаружен в *спинномозговой жидкости* (СМЖ), хотя после последующих доз концентрация нетилмицина достигала 0,18 мг/л. После внутривенного введения нетилмицина в дозе 400 мг у пациентов с невоспаленными мозговыми оболочками концентрация в СМЖ составила 0,13–0,45 мг/л. У части пациентов с менингитами нетилмицин не был обнаружен в СМЖ, в то время как у других была выявлена концентрация 0,2–5 мг/л [48].

Экскреция. Нетилмицин выводится в неизменном виде с мочой посредством клубочковой фильтрации в течение 24 часов, с частичной канальцевой реарбсорбцией. В течение 6 часов выводится около 50% введенного препарата и до 80% выводится к 24 часам после введения. Клиренс при гемодиализе сходен с гентамицином.

Безопасность

Как и для всех аминогликозидов, для нетилмицина характерны ототоксичность и нефротоксичность (табл. 5). Нетилмицин обладает менее выраженной нефротоксичностью, чем гентамицин. Различия в нефротоксичности довольно сложно объяснить, так как почечный клиренс, почечные и медуллярные концентрации у них одинаковы. Ото- и вестибулотоксичность ниже, чем у остальных

аминогликозидов, вестибулярная токсичность без аудиометрических нарушений развивается редко. У некоторых пациентов концентрация в плазме крови до 30 мг/л сохраняется в течение 1 недели и не приводит к ототоксичности [49].

Низкая частота развития ототоксичности была получена и у категории пациентов с почечной недостаточностью. Из 89 пациентов с подтвержденной почечной недостаточностью ототоксичность в группе нетилмицина была зафиксирована у 5 пациентов [50].

Проявление нефротоксичности заключается чаще всего в появлении цилиндров в моче, наиболее часто – у пожилых пациентов, а также у тех, кто получал более высокие дозы или длительные курсы терапии нетилмицином. Нефротоксичность была отмечена у некоторых пациентов с диабетом. Частота нефротоксичности у этих пациентов составила от 1% до 18% [51].

У новорожденных детей отмечено менее выраженное влияние нетилмицина на функцию почек по сравнению с другими аминогликозидами. Была проведена сравнительная оценка нефротоксичности аминогликозидов у 30 новорожденных (со здоровыми почками), из которых 10 получали гентамицин, 10 – амикацин и 10 – нетилмицин в течение первых 24 часов. Проводился контроль у 10 новорожденных, не получавших никаких антибиотиков. Значительные изменения функции почек были отмечены только в группе детей, получавших гентамицин. Эти изменения сохранялись в течение 48 часов после отмены препарата [52].

Влияние трех аминогликозидов - гентамицина, амикацина и нетилмицина на функцию почек было оценено у 30 недоношенных новорожденных, которых лечили 7 суток, начиная с первых 24 часов после рождения. Во время терапии гентамицином было отмечено достоверное увеличение фракционной экскреции натрия, калия, магния и выведения с мочой кальция по сравнению с контрольной

Таблица 5. Ототоксичность и вестибулотоксичность аминогликозидов

Аминогликозидный антибиотик	Вестибулотоксичность	Ототоксичность
Стрептомицин	+++	+
Гентамицин	++	+
Тобрамицин	+	+
Амикацин	+	++
Канамицин	+	+++
Неомицин	++	++++
Нетилмицин	+	+
Сизомицин	++	+

группой. В группе нетилмицина было отмечено только увеличение фракционной экскреции натрия и выведения с мочой кальция. Уровень креатинина в сыворотке крови был повышен у 8 из 30 пациентов и нормализовался только через 10 дней после окончания терапии [53].

Относительно низкая нефротоксичность нетилмицина была зарегистрирована у пациентов с почечной недостаточностью. В сравнительном проспективном рандомизированном слепом исследовании использования нетилмицина у пациентов с тяжелыми инфекциями и подтвержденной почечной недостаточностью проводилась оценка эффективности и переносимости этого антибиотика. Клиническая эффективность нетилмицина составила 94%. Нефротоксичность была зарегистрирована у 10 из 44 (23%) пациентов. Увеличение уровня креатинина в сыворотке крови к концу терапии было выявлено у всех пациентов [51].

Режимы введения нетилмицина

Зависимость бактерицидного эффекта нетилмицина от концентрации, создаваемой в крови, и наличие постантибиотического эффекта создали предпосылки для исследований возможности применения нетилмицина в виде однократного введения всей суточной дозы. В ряде исследований была подтверждена достаточная клиническая эффективность и хорошая переносимость такого режима введения нетилмицина.

Так, в исследованиях на животных была изучена фармакокинетика и нефротоксичность нетилмицина при традиционном назначении и при однократном введении всей суточной дозы, эквивалентной дозе 5 мг/кг для человека. Режим введения нетилмицина не влиял на нефротоксичность. Гистологические изменения были обнаружены только у животных, которые получали более длительный курс терапии нетилмицином: у 50% животных был выявлен некроз почечных канальцев [54].

В экспериментах на животных было получено, что традиционный режим дозирования нетилмицина в дозе, эквивалентной для человека (4 мг/кг), в комбинации с пенициллином был эффективнее, чем однократное введение всей суточной дозы при эндокардите, вызванном *E. faecalis* [55].

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании были продемонстрированы преимущества однократного введения нетилмицина в дозе 6 мг/кг по сравнению с его введением 3 раза в сутки. В терапевтические группы были включены 56 и 57 пациентов соответственно. Уровень сывороточного креатинина и клиренс креатинина не изменялись значительно во время проводимой терапии.

Пиковая концентрация при однократном введении всей суточной дозы и при традиционном режиме составила 21,6 и 7,2 мг/л соответственно, остаточная концентрация была 0,5 и 1,4 мг/л. Период полувыведения между 1 и 8 ч возрастал значительно у пациентов, получавших нетилмицин в традиционном режиме (в среднем от 2,75 до 3,33 ч, $p < 0,01$), и незначительно у пациентов, получавших однократно всю суточную дозу (в среднем от 2,8 до 3,03 ч) [56].

В проспективном сравнительном рандомизированном исследовании результатов лечения инфекций мочевыводящих путей у пациентов со злокачественными опухолями, в которое было включено 60 пациентов, проводилось изучение эффективности и безопасности трехкратного введения нетилмицина по сравнению с однократным введением всей суточной дозы (6 мг/кг). Общая эффективность составила 96%, клиническая эффективность – также 96%. Снижение сывороточного креатинина более 20% от исходного наблюдали у одного пациента, получавшего суточную дозу нетилмицина однократно, и у 3 пациентов, которым нетилмицин назначался 3 раза в сутки. Ототоксичность была зарегистрирована у одного пациента в группе однократного введения и не выявлялась у пациентов с 3-кратным введением нетилмицина [57].

В исследовании, проведенном у пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза, было показано, что однократное введение всей суточной дозы нетилмицина более безопасно, чем традиционное дву- и трехкратное введение [58].

В сравнительном рандомизированном исследовании результатов лечения острых пиелонефритов у детей была показана равная клиническая эффективность и частота развития нефро- и ототоксичности при использовании однократного введения нетилмицина в дозе 5 мг/кг и в дозе 2 мг/кг три раза в день при длительности терапии в течение 10 дней [59].

Метаанализ 18 исследований, в которые были включены 2317 пациентов с инфекциями различной локализации, показал, что однократное введение всей суточной дозы нетилмицина было более эффективным (ОШ 1,47, ДИ 1,13–1,94), менее нефротоксичным (ОШ 0,6, ДИ 0,4–0,86) и равным по ототоксичности (ОШ 0,56, ДИ 0,26–1,16) по сравнению с традиционным назначением [60].

При анализе 24 исследований, в которые были включены 3181 пациент, которым назначали гентамицин, амикацин и нетилмицин, было получено, что однократное введение всей суточной дозы имело большую клиническую эффективность по сравнению с традиционным введением аминогли-

козидов (89,5% vs 84,7%, $p < 0,0001$) и большую бактериологическую эффективность (88,6% vs 83,4%, $p < 0,01$). Также была показана равная нефротоксичность (4,5% vs 5,5%) и ототоксичность (4,2% vs 5,8%) [61].

Дозировка нетилмицина. Нетилмицин дозируется в зависимости от массы тела пациента. В среднем суточная доза должна составлять 4-6 мг/кг массы тела. Однако в клинических исследованиях была показана клиническая эффективность нетилмицина и при использовании более низких доз. У 80 пациентов с тяжелыми инфекциями, с эпизодами фебрильной лихорадки было проведено исследование безопасности и переносимости различных режимов введения нетилмицина. В первой группе пациенты получали от 250 до 350 мг в сутки, во второй – от 350 до 500 мг в сутки, в третьей – от 400 до 550 мг в сутки, в четвертой от 600 до 750 мг в сутки. Нетилмицин вводился внутривенно один раз в сутки. Длительность терапии составила 6 дней. Была показана одинаково хорошая переносимость и безопасность всех режимов терапии нетилмицином у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >70 мл/мин) [62].

Для новорожденных разного гестационного возраста была показана хорошая переносимость нетилмицина в дозе 4,5 мг/кг [42, 63].

Мониторинг. С целью повышения эффективности и обеспечения безопасности терапии нетилмицином пациентам необходимо проводить фармакокинетический мониторинг, т.е. определять пиковую и остаточную концентрации в сыворотке крови. При использовании однократного назначения всей суточной дозы создаваемые концентрации гарантируют клиническую эффективность. Поэтому при однократном введении нетилмицина, так же как и при традиционном режиме введения 3 раза в сутки, наиболее значимым является мониторингование остаточной концентрации, по которой можно предположить вероятность развития ото- и нефротоксичности. Было показано, что для обеспечения безопасности терапии нетилмицином необходимо поддержание остаточной концентрации <1 мг/л [62].

Особенно важно проводить мониторингование нетилмицина в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, так как, например, при исследовании, проведенном у 30 детей с почечной недостаточностью, которым назначались амикацин в дозе 7,5 мг/кг, нетилмицин – 2,5 мг/кг и тобрамицин в дозе 3 мг/кг, была отмечена статистически значимая корреляция между уровнем креатинина в сыворотке крови и периодом полувыведения аминогликозидов. Также была отмечена значительная

вариабельность уровня аминогликозидов у пациентов со сходным уровнем креатинина [44, 61, 64].

При режиме однократного введения суточной дозы нетилмицина показана возможность мониторингования уровня нетилмицина 1 раз в сутки с определением пиковой и остаточной концентрацией вместо традиционного мониторингования 2 раза в сутки. У 51 пациента с нормальной функцией почек (уровень креатинина >130 ммоль/л), которые получали нетилмицин в дозе 300 мг, концентрацию препарата в крови определяли через 8 ч после введения. Была показана достоверная корреляция этой концентрации с остаточной концентрацией и площадью под фармакокинетической кривой и нефротоксичностью [65].

Клиническое использование

Нетилмицин хорошо известен клиницистам и длительно используется в клинической практике. Он обладает хорошо известными характеристиками, в число которых входят быстрый бактерицидный эффект в отношении многих микроорганизмов, также относительно низкая стоимость, хорошая химическая стабильность и редкое развитие аллергических реакций. Среди других важных характеристик необходимо отметить синергизм в действии при комбинации с бета-лактамами антибиотиками против стафилококков и некоторых грамотрицательных палочек, таких как *Klebsiella* spp. Достоинства и недостатки нетилмицина перечислены в табл. 6.

Основными факторами, ограничивающими использование нетилмицина, являются относительно узкий химиотерапевтический диапазон и специфическая токсичность. Кроме того, поскольку нетилмицин не всасывается из ЖКТ, то необходимо только его парентеральное введение. Распределение зависит от таких параметров, как возраст пациента, функция почек, наличие асцита, лихорадки, ожирения. Активность нетилмицина значительно снижается при недостатке кислорода. Поэтому нетилмицин показан в тех случаях, когда невозможно использование других, менее токсичных препаратов, а также препаратов для перорального использования.

Несмотря на чувствительность *in vitro*, инфекции, вызванные некоторыми микроорганизмами, не должны лечиться аминогликозидами ввиду отсутствия клинической эффективности или при возможности использования альтернативных менее токсичных препаратов (табл. 7).

Монотерапия нетилмицином. Показаниями для монотерапии нетилмицином являются инфекции мочевыводящих путей, такие как циститы и пиело-

Таблица 6. Характеристика нетилмицина

Достоинства	Недостатки
Хорошо известен клиницистам	Относительно узкий химиотерапевтический диапазон
Широкий спектр активности	Нежелательные лекарственные реакции: нефротоксичность, ототоксичность, нервно-мышечная блокада (менее выражена, чем у других аминогликозидов)
Быстрый бактерицидный эффект	Плохое проникновение в некоторые физиологические жидкости, например, в спинномозговую жидкость и желчь
Относительно низкая стоимость	Не всасывается из ЖКТ
Химическая стабильность	Распределение зависит от функционирования различных органов
Редкое развитие аллергических реакций	Отсутствие активности против анаэробов
Синергизм при комбинации с бета-лактамами антибиотиками и ванкомицином	

нефриты. Он не рекомендуется для использования при лечении бактериальных простатитов, так как в тканях простаты не создает терапевтических концентраций.

Комбинированная терапия. Наиболее часто комбинированную терапию на основе нетилмицина назначают пациентам с тяжелыми инфекциями до получения результата бактериологического исследования клинического материала. Пациентам с нейтропенией обычно назначают нетилмицин в комбинации с антисинегнойными бета-лактамами антибиотиками. Результаты клинических испытаний показали, что использование такой терапии более эффективно, когда *in vitro* отмечают синергизм.

Еще одно показание для назначения комбинированной терапии – предотвращение селекции резистентных штаммов, которое ведет к неуспешной антибактериальной терапии. Такой феномен наблюдали при терапии бета-лактамами антибиотиками в случае, когда инфекция была вызвана *P. aeruginosa* и при терапии цефалоспоринами инфекции, вызванной *E. cloacae*. В этих случаях выбор антибактериальной терапии должен быть основан на эпидемиологических данных о чувст-

вительности возбудителей к антибактериальным препаратам.

Еще одним показанием для назначения комбинированной терапии является полимикробная этиология инфекции. Так, например, была показана клиническая эффективность комбинации нетилмицина с линкозамидами или с тинидазолом при лечении перитонита. В этом случае активность нетилмицина против грамотрицательных бактерий позволяла предотвратить раннюю смертность, в то время как линкозамиды или метронидазол, благодаря их антианаэробной активности, предотвращают формирование абсцессов в более поздние сроки [66].

Нетилмицин был использован для лечения тяжелых бактериальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, и осложненных инфекций мочевыводящих путей в комбинации с другими антибиотиками для лечения сепсиса. В частности, он показан для инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, резистентными к гентамицину.

Показана клиническая эффективность и безопасность нетилмицина при лечении острых пиелонефритов. Клиническая эффективность 5-дневного

Таблица 7. Рекомендации по использованию нетилмицина и отказу от него при терапии инфекций, вызванных различными возбудителями

Нетилмицин может быть использован	Нетилмицин не должен использоваться	
Активность <i>in vitro</i> + клиническая эффективность:	Активность <i>in vitro</i> , но нет клинической эффективности:	Нет активности <i>in vitro</i> :
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Анаэробы

курса терапии была сходна с 4-дневной терапией ципрофлоксацином [67].

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании, включившем 96 госпитализированных пациентов, из которых 84,4% были старше 60 лет, с осложненными и неосложненными инфекциями мочевыводящих путей, проводилась оценка клинической и микробиологической эффективности нетилмицина при его однократном введении внутримышечно в дозе 5 мг/кг, амикацина – при внутривенном введении в дозе 15 мг/кг и фосфомицина – в дозе 3 г внутрь. Эффективность лечения оценивалась на 1-й, 7-й, 15-й, 30-й день терапии и дальше ежемесячно до 18 месяцев. Симптомы инфекции купировались у 50 из 53 (94,3%) пациентов, которые лечились нетилмицином, через $14,48 \pm 9,6$ ч после введения нетилмицина, у 22 из 23 (95,6%) пациентов, которые лечились амикацином, после $31,9 \pm 14,3$ ч и у 16 из 19 (84,2%) пациентов, которые лечились фосфомицином, через $37,5 \pm 10,6$ ч. Разрешение симптомов в группе пациентов, лечившихся нетилмицином, было достоверно более ранним. Через 24 часа после введения препарата у 95% пациентов наблюдали стерилизацию мочи в группе нетилмицина и амикацина и у 90% пациентов в группе фосфомицина. Среди пациентов, у которых была достигнута стерилизация мочи, у 70% в группе нетилмицина и у 50% в группах амикацина и фосфомицина моча оставалась стерильной спустя 1 месяц. Через 18 месяцев более чем 60% пациентов в группе нетилмицина и 39,1 и 50% в группах амикацина и фосфомицина соответственно не имели эпизодов инфекции мочевыводящих путей. Нетилмицин создает высокие концентрации в почках в течение первых 24 ч и сохраняется в течение 4 суток в концентрации выше 4 мкг/мл (т.е. в концентрации, превышающей МПК₉₀ для чувствительных микроорганизмов) [68].

Результаты проспективного исследования применения нетилмицина у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей и наличием почечной недостаточности показали его достаточную клиническую эффективность. В исследовании были включены пациенты в возрасте от 61 до 88 лет. Нетилмицин вводился по 2 мг/мл с 12-часовым интервалом с дальнейшей корректировкой дозы в зависимости от выраженности недостаточности функции почек. Эрадикация возбудителей на 3-й день терапии составила 92%, к концу терапии – 81%, через неделю – 62%, реинфекция и суперинфекция была отмечена только в 12% случаев [69].

В течение многих лет аминогликозиды являются препаратами, используемыми при лечении угрожающих жизни инфекций, таких как сепсис,

особенно у пациентов с иммунодефицитами, а также связанными со злокачественными новообразованиями или пересадкой органов. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о хороших результатах применения нетилмицина у данной категории пациентов. Эффективность существенно повышается при использовании нетилмицина в комбинации с бета-лактамами антибиотиками или гликопептидами.

Была показана клиническая и бактериологическая эффективность использования комбинации цефтриаксона по 2 г и нетилмицина по 4 мг/кг при лечении инфекционных эндокардитов, вызванных стрептококками. Из 48 пациентов, включенных в исследование, у 42 была отмечена клиническая эффективность проводимой терапии, 5 пациентов умерли в результате основного заболевания без признаков острой инфекции, у одного была отмечена неэффективность проводимой терапии. У 4 пациентов отмечалось ухудшение функции почек (нарастание креатинина), причем это были пациенты старше 65 лет с факторами риска. Полученные данные свидетельствуют о том, что этот режим терапии может быть использован для терапии инфекционных эндокардитов, однако у пациентов с имеющейся почечной недостаточностью необходимо мониторинг функции почек [70].

Нетилмицин показал высокую клиническую эффективность при терапии стафилококковых инфекций. В многоцентровом исследовании было проведено изучение эффективности нетилмицина у 204 пациентов с тяжелыми стафилококковыми инфекциями: 30 пациентов с сепсисом, 43 – с пневмонией, 41 – с инфекциями кожи и мягких тканей, 70 – с хирургическими инфекциями, 20 – с инфекциями других локализаций. У 184 пациентов возбудителем являлся *S. aureus*, у 20 – *S. epidermidis*. Нетилмицин вводили внутривенно или внутримышечно в дозе 2–3,5 мг/кг 2 раза в день. Выздоровление было отмечено у 135 (66,2%) пациентов, улучшение у 46 (22,5%). Бактериологическая эффективность составила 84,8% [71].

В проспективном рандомизированном исследовании была оценена эффективность и переносимость нетилмицина в комбинации с имипенемом/циластатином и нетилмицина в комбинации с цефтазидимом при лечении лихорадящих пациентов после пересадки костного мозга. Всего в исследование было включено 69 пациентов, которые были рандомизированы в две терапевтические группы. В группе пациентов, получавших нетилмицин и имипенем/циластин, клиническая эффективность составила 80%, бактериологическая – 73%, в то время как в группе больных, получавших нетилмицин и цефта-

зидим, клиническая эффективность составила 73%, а бактериологическая - 43%. Серьезных нежелательных явлений выявлено не было [72].

Показана клиническая эффективность комбинации нетилмицина в дозе 5 мг/кг в сочетании с тейкопланином в дозе 5 мг/кг у пациентов с злокачественной опухолью и фебрильной нейтропенией. Клиническая эффективность у таких пациентов составила 80% [73].

Необходимо отметить эффективность применения нетилмицина с **профилактической целью**.

Показана клиническая эффективность комбинации нетилмицина в сочетании с орнидазолом для профилактики инфекций в колоректальной хирургии. Нетилмицин вводился в дозе 6 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии вместе с орнидазолом в дозе 1000 мг. Пиковая концентрация в сыворотке крови составила $24,4 \pm 3,4$ мг/л. У всех пациентов концентрация в стенке кишечника и жировой ткани была выше МПК в отношении *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus*. Адекватные концентрации нетилмицина были получены при наложении анастомозов. Такая комбинация может быть использована с профилактической целью у пациентов с аллергическими реакциями на бета-лактамы антибиотики [74].

В исследовании, в которое было включено 130 пациентов, была показана эффективность нетилмицина при применении с целью профилактики инфекции при операции на простате [75].

Нетилмицин в однократной дозе 200 мг внутримышечно за 1 час до процедуры можно использовать для антибиотикопрофилактики инфекций мочевыводящих путей при проведении цистоскопических процедур [76].

Аминогликозиды должны с осторожностью применяться у пациентов с циррозом печени, так как почечная недостаточность у такой категории пациентов развивается чаще, несмотря на мониторинг. Так, при проведении сравнительного исследования использования комбинации нетилмицина с мезлоциллином и цефтазидима у такой категории пациентов почечная недостаточность развилась в первой группе у 8 из 63 (13%) пациентов по сравнению с 2 из 65 (3%) пациентов. Это отличие было статистически значимым [77].

В сравнительных клинических исследованиях была показана сходная клиническая эффективность и переносимость гентамицина и нетилмицина. Так, при сравнительном рандомизированном

исследовании, в которое были включены пациенты с тяжелыми инфекциями, была проведена оценка клинической эффективности и безопасности двух аминогликозидов – гентамицина и нетилмицина. Препараты вводились однократно. Гентамицин назначали в дозе 4 мг/кг, нетилмицин – в дозе 5,5 мг/кг. Средняя пиковая концентрация составила у пациентов, получавших гентамицин, 9,5 мг/л, а у пациентов, лечившихся нетилмицином – 12,2 мг/л, средняя остаточная концентрация была 0,4 мг/л в каждой группе. Не было отмечено достоверных различий в клинической эффективности между пациентами, получавшими гентамицин, и пациентами, получавшими нетилмицин (50/72 – 92,6% и 48/52 – 92,3% соответственно). Также не было отмечено достоверных различий в нефротоксичности и ототоксичности между этими двумя терапевтическими группами [78]. При сравнительном рандомизированном исследовании использования гентамицина и нетилмицина при лечении тяжелых инфекций однократным введением всей суточной дозы (гентамицин в дозе 4 мг/кг и нетилмицин в дозе 5,5 мг/кг) клиническая эффективность была получена у 50 (92,6%) из 54 пациентов в группе гентамицина и у 48 (92,3%) из 52 пациентов в группе нетилмицина. Нефротоксичность развилась у 5 из 72 пациентов в группе гентамицина и у 10 из 69 пациентов в группе нетилмицина. Значительной ототоксичности не было выявлено ни у одного пациента в обеих терапевтических группах [79].

Заключение

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости нетилмицина. При назначении нетилмицина необходимо использовать локальные данные по резистентности нозокомиальных возбудителей, причем существенным является тот факт, что в последнее время в российских стационарах распространены штаммы, сохраняющие чувствительность к нетилмицину при резистентности к гентамицину и амикацину. Несомненным достоинством является возможность применения нетилмицина один раз в сутки, при котором эффективность не уменьшается, а нежелательные явления выражены так же как при традиционном 3-разовом введении или в меньшей степени. Нетилмицин рекомендуется включать в комбинированную терапию тяжелых нозокомиальных инфекций у взрослых, а также новорожденных и детей раннего возраста.

Литература

1. Cho J., Hamasaki K., Rando R.R. The binding site of a specific aminoglycoside binding RNA molecule. *Biochemistry* 1998; 37:4985-92.
2. Wallis M.G., Schroeder R. The binding of antibiotics to RNA. *Prog Biophys Mol Biol* 1997; 67:141-54.
3. Bryan L.E. Mechanisms of action of aminoglycoside antibiotics. In: Contemporary issues in infectious diseases. Root R.K., Sande M.A., eds. New York: Churchill Livingstone 1984; 1:17-36.
4. Taber H.W., Muller J.P., Arrow A.S. Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. *Microbiol Rev* 1987; 51:439-57.
5. Hermann T., Westhoff E. Aminoglycoside binding to the hammerhead ribozyme: a general model for the interaction of cationic antibiotics with RNA. *J Mol Biol* 1998; 276:903-12.
6. Jackson G.E., Lolans V.T., Daikos G.L. The inductive role of ionic binding in the bactericidal and postexposure effects of aminoglycoside antibiotics with implications for dosing. *J Infect Dis* 1990; 162:408-13.
7. Reller L.B., Schoenkecht F.D., Kenny M.A., et al. Antibiotic susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa*: selection of a control strain and criteria for magnesium and calcium content in media. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1514-8.
8. Damper P.D., Epstein W. Role of the membrane potential in bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20:803-8.
9. Harrell L.R., Evans L.B. Anaerobic resistance of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14:927-9.
10. Bryan L.E., Kowand S.K., Van Den Elzen H.M. Mechanism of aminoglycoside antibiotic resistance in anaerobic bacteria. *Clostridium perfringens* and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15:7-13.
11. Kantor R.J., Norden C.W. *In vitro* activity of netilmicin, gentamicin and amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11:126-31.
12. Meyers B.R., Hirschman S.Z. Antimicrobial activity *in vitro* of netilmicin and comparison with sisomicin, gentamicin, and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11:118-21.
13. Rahal J.J., Simberkoff M.S., Kagan K., et al. Bactericidal efficacy of Sch 20569 and amikacin against gentamicin-sensitive and -resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 9:595-99.
14. Phillips I., Shannon K.P.. Aminoglycosides and aminocyclitols. In: Antibiotic and Chemotherapy. O'Grady F.O., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D., eds.; 2003.
15. Naber KG, Grimm H, Rosenthal EJ, et. al. Resistance to aminoglycosides: the situation in the Federal Republic of Germany. *J Int Med Res* 1990; 18 Suppl 4:6D-26D.
16. Gospodarek E. Susceptibility to antibiotics and biochemical activity of strains *Acinetobacter* spp., isolated from various sources. *Med Dosw Microbiol* 1993; 45:331-7.
17. Nemeš A, Maixnerová M. Aminoglycoside resistance of *Acinetobacter baumannii* hospital strains in the Czech Republic. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2004; 10:223-8.
18. Hanberger H., Erlandsson M., Burman L.G., et. al. High antibiotic susceptibility among bacterial pathogens in Swedish ICUs. Report from a nation-wide surveillance program using TA90 as a novel index of susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:24-30.
19. Mittermayer H., Rotter M., Breitfellner G., et. al. Resistance of gram-negative bacilli and staphylococci from blood cultures to aminoglycoside antibiotics. Comparison of 3 *in vitro* investigations from Austria 1982-1988. *Zentralbl Bakteriol* 1990; 272:448-57.
20. Quentin C., Grobost F., Fischer I., et. al. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* in urban experience: 6 month study in Aquitaine. *Pathol Biol* 2001; 49:33-40.
21. Stratchounski L.S., Shevelev A.N., Korovina N.A., et al. Resistance of *E.coli* isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CA_UTI) in Russia^ results of multicenter study ARMID. Proceeding of 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2002, San Diego, P.253, Abstr. G-1469.
22. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. *Антибиотики и химиотер* 2005; 50:33-41.
23. Розанова С.М., Руднов В.А., Перевалова Е.Ю. и др. Сравнительный анализ этиологии и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ различного профиля города Екатеринбурга. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:410-8.
24. Isaksson B., Maller R., Nilsson L.E., et. al. Postantibiotic effect of aminoglycosides on staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:215-22.
25. Majtánová L, Majtán V. Postantibiotic effects of gentamicin and netilmicin on *Serratia marcescens*: effects on hydrophobicity and motility. *Folia Microbiol* 2000; 45:45-9.
26. Bonfiglio G., Scuderi A.C., Russo G. Netilmicin: *in vitro* activity, time-kill evaluation and postantibiotic effect on microorganisms isolated from ocular infectious. *Chemotherapy* 2001; 47:117-22.
27. Anding K., Krumme B., Pelz K., et.al. Pharmacokinetics and bactericidal activity of a single daily dose of netilmicin in the treatment of CAPD-associated peritonitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34:465-9.
28. Majtán V., Hostacká A. Influence of the postantibiotic effect and postantibiotic sub-MICs effect of netilmicin, tobramycin, ciprofloxacin and pefloxacin on alginate production by *Pseudomonas aeruginosa*. *Folia Microbiol* 1996; 41:228-32.
29. Xiong Y.Q., Caillon J., Drugeon H., et. al. Influence of pH on adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides and their postantibiotic effects. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:35-9.
30. Rochon-Edouard S., Pestel-Caron M., Lemeland J.F., et. al. *In vitro* synergistic effects of double and triple combinations of beta-lactams, vancomycin, and netilmicin

- against meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3055-60.
31. Fantin B., Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2387-91.
 32. Rahal J.J., Simberkoff M.S. Comparative bactericidal activity of penicillin-netilmicin and penicillin-gentamicin against enterococci. J Antimicrob Chemother 1986; 17:585-91.
 33. Chavanet P., Collin F., Muggeo E., et. al. The *in vivo* activity of co-amoxiclav with netilmicin against experimental methicillin and gentamicin resistant *Staphylococcus epidermidis* infection in rabbits. J Antimicrob Chemother 1993; 31:129-38.
 34. Francioli PB, Glauser MP. Synergistic activity of ceftriaxone combined with netilmicin administered once daily for treatment of experimental streptococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:207-12.
 35. Duez J.M., Siebor E., Pechinot A., et. al. *In vitro* antibacterial activity of piperacillin-tazobactam in combination with netilmicin or amikacin against Enterobacteriaceae resistant to amoxicillin. Pathol Biol 1995; 43:208-14.
 36. Arpi M. Time-kill studies and synergy testing of broad-spectrum antibiotics against blood culture isolates. Chemotherapy 1988; 34:393-400.
 37. Baumgärtner M., Müller H.P., Wundt W. Antibiotic activity and synergism of ceftazidime and netilmicin against gram-negative pathogenic bacteria. Arzneimittelforschung 1983; 33:1615-9.
 38. Yamashiro Y., Ogake N., Takahata M., et. al. *In vitro* interaction of piperacillin and imipenem/cilastatin combined with aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. Jpn J Antibiot 2000; 53:194-200.
 39. Shaw K.J., Rather P.N., Hare R.S. et. al. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. Microbiol Rev 1993; 57:138-63.
 40. Яковлев В.П. Нетилмицин. Антибиотики и химиотер 1993; 38:69-86.
 41. Ettlinger J.J., Bedford K.A., Lovering A.M., et. al. Pharmacokinetics of once-a-day netilmicin (6 mg/kg) in neonates. J Antimicrob Chemother 1996; 38:499-505.
 42. Tréluyer J.M., Merlé Y., Semlali A., et. al. Population pharmacokinetic analysis of netilmicin in neonates and infants with use of a nonparametric method. Clin Pharmacol Ther 2000; 67:600-9.
 43. Wagner B.P., Pfenninger J. Once daily dosing of netilmicin in neonatal and pediatric intensive care. Intensive Care Med 1994; 20:365-7.
 44. Welling P.C., Baummueller A., Lau C.C. et al. Antimicrob Agents Chemother 1977; 12:328:34.
 45. Lanao J.M., Lopez A., Dominguez-Gil A., et. al. Distribution kinetics of netilmicin in human blister fluid: effect of renal impairment. Biopharm Drug Dispos 1991; 12:149-62.
 46. Martin C., Portet C., Bantz P., et. al. Pharmacokinetics and tissue penetration of single-dose netilmicin used for antibiotic prophylaxis during colo-rectal surgery. Pathol Biol 1990; 39:507-10.
 47. Hielte L., Malmborg A.S., Strandvick B. Serum and sputum concentrations of netilmicin in combination with acylureidopenicillin and cephalosporins in clinical treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 1989; 23:885-90.
 48. Bruckner O., Trautmann M., Kolodziejczyk D., et. al. Netilmicin in human CSF after parenteral administration in patients with slightly and severely impaired blood CSF barrier. J Antimicrob Chemother 1983; 11:565-71.
 49. Kahlmeter G., Dahlager JI. Aminoglycoside toxicity – a review of clinical studies published between 1975 and 1982. JAC 1984; 13 Suppl. A: 9.
 50. Gorse G.J., Bernstein J.M., Cronin R.E., et. al. A comparison of netilmicin and tobramycin therapy in patients with renal impairment. Scand J Infect Dis 1992; 24:503-14.
 51. Bhattacharya B.K., Gorringer H., Farr M.J. Netilmicin and nephrotoxicity. Lancet 1983 23; 2:216-7.
 52. Andronikou S., Giapros V.I., Cholevas V.I., et. al. Once daily dosing of netilmicin in neonatal and pediatric intensive care. Pediatr Nephrol 1996; 10:766-8.
 53. Giapros V.I., Andronikou S., Cholevas V.I., et. al. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. Pediatr Nephrol 1995; 9:163-6.
 54. Santos M., Arevalo M., Colino C.I., et. al. Study on pharmacokinetics and nephrotoxicity of netilmicin in rabbits using a new dosage regimen. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1997; 19:53-9.
 55. Fantin B., Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2387-91.
 56. Blaser J., Simmen H.P., Thurnheer U., et. al. Nephrotoxicity, high frequency ototoxicity, efficacy and serum kinetics of once versus thrice daily dosing of netilmicin in patients with serious infections. J Antimicrob Chemother 1995; 36:803-14.
 57. Van der Auwera P., Meunier F., Ibrahim S., et. al. Pharmacodynamic parameters and toxicity of netilmicin (6 milligrams/kilogram/day) given once daily or in three divided doses to cancer patients with urinary tract infection. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:640-7.
 58. Tulkens P.M. Pharmacokinetic and toxicological evaluation of a once-daily regimen versus conventional schedules of netilmicin and amikacin. J Antimicrob Chemother 1991; 27, Suppl C:49-61.
 59. Vigano A., Principi N., Brivio L., et. al. Comparison of 5 milligrams of netilmicin per kilogram of body weight once daily versus 2 milligrams per kilogram thrice daily for treatment gram-negative pyelonephritis in children. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1499-503.
 60. Ferriols-Lisart R., Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. Am J Health Syst Pharm 1996; 53:1141-50.
 61. Blaser J. Dosing aminoglycosides once a day. Schweiz Med Wochenschr Suppl 1996; 76:39S-48S.

62. Laczika K., Staudinger T., Hollenstein U., et al. Renal tolerability of four different once-daily dose regimens of netilmicin in critical care patients. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109:840-4.
63. Gosden P.E., Bedford K.A., Dixon J.J., et al. Pharmacokinetics of once-a-day netilmicin (4.5 mg/kg) in neonates. *J Chemother* 2001; 13:270-6.
64. Nayir A., Sirin A., Emre S., et al. Pharmacokinetics of amikacin, netilmicin and tobramycin in children with chronic renal failure. *Turk J Pediatr* 1995; 37:111-6.
65. Blaser J., Konig C., Simmen H.P., et al. Monitoring serum concentrations for once-daily netilmicin dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:341-8.
66. Henning C., Medén-Britth G., Frölander F., et al. Comparative study of netilmicin/tinidazole versus netilmicin/clindamycin in the treatment of severe abdominal infections. *Scand J Infect Dis* 1984; 16:297-303.
67. Bailey R.R., Lynn K.L., Robson R.A., et al. Comparison of ciprofloxacin with netilmicin for the treatment of acute pyelonephritis. *N Z Med J* 1992; 105:102-3.
68. Caramalli S., Amprimo M.C., Cavalli G., et al. Effect and pharmacokinetics of netilmicin given as bolus intramuscular administration: an open comparative trial versus amikacin and fosfomicin in elderly patients affected by urinary tract infections. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991; 11:55-65.
69. Fridmond-Moller N., Maigaard S., Madsen P.O. Netilmicin treatment of complicated urinary tract infection in patients with renal function impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16:406-10.
70. Francioli P., Ruch W., Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1406-10.
71. Sobliati M. The impact of novel dosing regimens on the safety and efficacy of aminoglycosides. *Symp. in Sorrento, Italy* 1987:149-152.
72. Laszlo D., Bacci S., Bosi A., et al. Randomized trial comparing netilmicin plus imipenem-cilastatin versus netilmicin plus ceftazidime as empiric therapy for febrile neutropenic bone marrow transplant recipients. *J Chemother* 1997; 9:95-101.
73. Studena M., Hlavacova E., Hel'prianska L., et al. Teicoplanin plus pefloxacin versus teicoplanin plus netilmicin in empiric therapy of febrile patients with cancer and neutropenia. A randomized study of two once daily regimens in patients with previously inserted catheters. *Chemotherapy* 1994; 40:431-4.
74. Martin C., Portet C., Bantz P., et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of single-dose netilmicin used for antibiotic prophylaxis during colo-rectal surgery. *Pathol Biol* 1991; 39:507-10.
75. Luzuriaga Graf J., Sanchez Chavez O., Arauz Arauz E. Antimicrobial prophylaxis in urologic surgery *Arch Esp Urol* 1990; 43:715-8.
76. Scarpa R.M., Cossu F.M., Ambus G., et al. Antibiotic prophylaxis with netilmicin in patients undergoing cystoscopic study. *Minerva Urol Nefrol* 1990; 42:167-71.
77. McCormick P.A., Greenslade L., Kibbler C.C., et al. A prospective randomized trial of ceftazidime versus netilmicin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 25:833-6.
78. Prins J.M., Buller H.R., Kuijper E.J., et al. Once-daily gentamicin versus once-daily netilmicin in patients with serious infections--a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:823-35.
79. Tange R.A., Dreschler W.A., Prins J.M., et al. Ototoxicity and nephrotoxicity of gentamicin vs netilmicin in patients with serious infections. A randomized clinical trial. *Clin Otolaryngol* 1995; 20:118-23.