

DOI: 10.31636/prmd.v3i2.1

Тобраміцин: ефективність використання в інтенсивній терапії

Дмитрієв Д. В., Назарчук О. А., Бабіна Ю. М., Банковський О. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

Резюме. Однією з провідних причин зниження ефективності лікування хворих з нозокоміальними інфекціями у відділеннях інтенсивної терапії є поширення резистентності провідних збудників до антибіотикотерапії. Серед грамнегативних мікроорганізмів *Pseudomonas aeruginosa* є однією з домінуючих збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. У статті наведено огляд зарубіжної та вітчизняної літератури використання тобраміцину – системної форми в сучасній клінічній практиці в умовах зростаючої резистентності мікроорганізмів до більшості антибіотиків широкого спектра дії. Описано фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики тобраміцину, а також наведено результати якісних клінічних досліджень, що демонструють ефективність його використання в комбінації з іншими антибіотиками при загрозливих інфекціях, викликаних грамнегативними мікроорганізмами.

Ключові слова: аміноглікозиди, тобраміцин, *Pseudomonas aeruginosa*

Актуальність

Антибіотикорезистентність грамнегативних мікроорганізмів є проблемою у всьому світі, що створює постійну загрозу для пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії та терапевтичний виклик для медичних працівників [1]. Нині світова медична спільнота ґрунтує свій вибір у тактиці лікування пацієнтів на даних доказової медицини. Опубліковано численні результати мікробіологічних досліджень чутливості, результати клінічних спостережень за ефективністю антибіотикотерапії, згідно з якими цефалоспорини, карбапенеми, фторхінолони та інші антибіотики посіли одні з перших місць, особливо в інтенсивній терапії [1, 2].

Проте тривале використання антибіотиків у клінічній практиці та сільськогосподарській галузі призводить до адаптації бактерій та формування у них резистент-

ності. У 2017 році Всесвітня організація охорони здоров'я вперше оприлюднила перелік мікроорганізмів, які становлять найбільшу загрозу здоров'ю людини і в боротьбі з якими вкрай потрібні нові ефективні антимікробні засоби. Грамнегативні бактерії складають третину пріоритетних антибіотикорезистентних мікроорганізмів [2]. Грамнегативні бактерії за рахунок морфологічних особливостей та ряду інших механізмів мають природну стійкість до багатьох антимікробних груп. Багатошарова структура клітинної стінки даних мікроорганізмів стоїть на заваді безперешкодному доступу багатьох антибіотиків до відповідних мішеней мікробної клітини. Із цих позицій розробка препаратів проти даних патогенів є непростим завданням навіть в умовах сучасної науки. Так, упродовж останніх п'ят-

десяти років якісно нового класу антибіотиків проти грамнегативних збудників впроваджено не було [3, 4].

Аміноглікозиди (АГ) залишаються препаратами вибору при лікуванні гнійно-запальних захворювань, спричинених грамнегативними збудниками [3]. Тобраміцин є типовим представником другої генерації аміноглікозидів, який володіє хорошим профілем безпеки та більш вираженою ефективністю по відношенню до *P. aeruginosa* – загрозливого збудника важких інфекцій, в тому числі інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги [4]. Широкий спектр дії тобраміцину та повільне формування антибіотикостійкості мікроорганізмів визначили місце використання даного аміноглікозидного антибіотика в сучасній клінічній практиці [5].

Хімічні властивості тобраміцину

Тобраміцин – це 0-[3-аміно-3-дезоксид- α D-глюкопіранозил-(1–4)]-0-[2,6-діаміно-2,3,6-тридеокси-D-рибо-гексопіранозил-(1–6)]-2-дезоксистрептамін. За хімічною будовою – належить до комплексу антибіотиків широкого спектра дії, зокрема небраміцину, виділеного у 1967 р. [5]. Препарат небраміцину відокремлювали на фактори, і один компонент небраміцину – фактор 6 – показав потенційну активність *in vitro*, яка могла забезпечити можливий клінічний ефект [6]. Саме шостий фактор згодом позначили тобраміцином, оскільки він був похідним від *Streptomyces tenebrarius*. Цей гриб також виробляє протигрибкову сполуку, церуломіцин, описану ще в 1959 р.

Тобраміцин за структурою найбільш подібний до канаміцину з групи аміноглікозидів. Тобраміцин складається з 2,6-діаміно-2,6-дідеоксицукру та 3-аміно-3-дезоксиглюкози, що зв'язані з 4- і 6-гідроксильними групами 2-дезоксистрептаміну (рис. 1).

Певною мірою всі аміноглікозидні антибіотики, розроблені після стрептоміцину, є похідними 2-дезоксистрептаміну [5]. Щодо даних препаратів застосовують також термін “аміноциклітолові антибіотики”. Проте цей термін більше стосується хімічної структури, ніж відповідного фармакологічного терміну “аміноглікозиди”, оскільки багато сполук цієї групи, таких як гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин та амікацин, пов'язані за 2-дезоксистрептаміновим фрагментом [6].

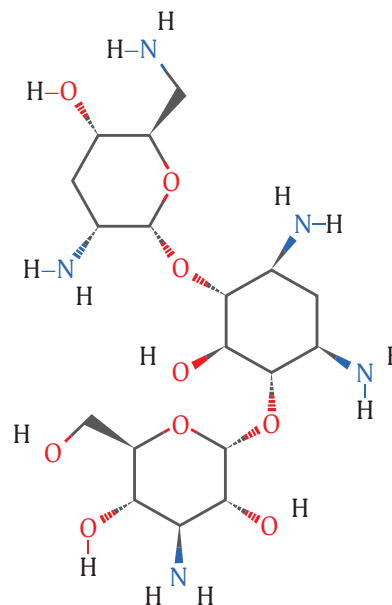


Рис. 1. Структурна формула тобраміцину

Особливості антимікробної активності тобраміцину

Незважаючи на досить широкий антимікробний спектр тобраміцину, що охоплює грампозитивні й грамнегативні бактерії, важливе клінічне значення полягає в його антисиньогнійній активності. Підсумовуючи дані зарубіжних та вітчизняних дослідників, тобраміцин проявляє антимікробну дію на *Pseudomonas aeruginosa* в присутності МПК₅₀ і МПК₉₀, які є найменшими порівняно з іншими АГ, коливаючись у діапазоні 0,125–2,0 і 4,0–8,0 мг/л відповідно (табл. 1).

Недавнє експериментальне дослідження дії різних АМП на планктонну та біоплівкову форми клінічних ізолятів *P. aeruginosa* також виявило найбільшу активність тобраміцину (МІК 2–8 мг/л), що не поступалась антимікробній ефективності поліміксину В, поліміксину Е (колістин), МІК яких сягала 32–125 мг/л і 4–32 мг/л відповідно [6]. Сучасні дослідження тобраміцину також розкривають можливості складніших молекулярних механізмів впливу препарату на синьогнійну паличку за рахунок пригнічення міжклітинної сигнальної системи співіснування мікроорганізмів (“quorum sensing”) [7].

Таблиця 1. Порівняльна чутливість клінічних ізолятів *P. aeruginosa* до аміноглікозидних антибіотиків [8]

Показник	Тобраміцин	Гентаміцин	Нетилміцин	Амікацин
МПК ₅₀ , мкг/мл	0,125–2,5	0,5–6,0	1,0–15	0,5–8,0
МПК ₉₀ , мкг/мл	4,4–7,8	1,0– > 34	12,5– > 31	2,0–67

Згідно з оновленими даними, агентство Міністерства охорони здоров'я і соціальних служб США (FDA) схвалило системне введення (внутрішньом'язово або внутрішньовенно) тобраміцину для лікування інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами, переважно грамнегативними бактеріями та золотистим стафілококом. Грамнегативні бактерії включають види *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.* та *Citrobacter spp.* Доведено, що зазначені умовно-патогенні мікроорганізми, які належать до провідних етіологічних чинників сепсису, інфекцій нижніх дихальних шляхів, інфекцій центральної нервової системи (ЦНС), таких як менінгіт, внутрішньочеревних інфекцій, інфекцій шкіри і підшкірних тканин, включаючи остеомієліт, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, володіють достатньою чутливістю до тобраміцину. FDA схвалено інгаляційне введення тобраміцину для лікування пацієнтів з муковісцидозом в осіб у віці шести років і старше, при виділенні культури синьогнійної палички [5]. В офтальмології тобраміцин схвалено FDA для лікування дорослих і дітей з інфекційними процесами очей, спричиненими чутливими штамми умовно-патогенних мікроорганізмів, у т.ч. псевдомонадами. Дозволено використання тобраміцину не за призначенням, включаючи внутрішньошлуночкові введення при лікуванні інфекцій центральної нервової системи, пов'язаних з внутрішньошлуночковими катетер-асоційованими інфекціями ЦНС [10].

При прийманні тобраміцину важливо контролювати частоту прийому ліків і дозування для запобігання токсичних побічних ефектів. Дослідники помітили, що тривалий інтервал між прийомами дозволяє знизити ризик ототоксичності та нефротоксичності [9]. Дозування і частота прийому вимагають корекції залежно від функції нирок пацієнта, оскільки даний препарат виводиться нирками [10]. Період напіввиведення тобраміцину із сироватки крові у дорослої людини складає близько 2 год, а у новонароджених він збільшується до 4,5–8,7 год [10]. Доведено здатність тобраміцину проникати крізь плаценту, концентруватись у нирках та сечі плода [11].

Відомо, що рівень чутливості патогенів до АМП є непостійною величиною і залежить від безлічі факторів, у т.ч. від рівня застосування того чи іншого препарату серед широкого кола пацієнтів та конкретного хворого зокрема, а також якісних показників інфекційного контролю тощо. Цікаві результати дванадцятирічного епідеміологічного спостереження за поширенням резистентності *P. aeruginosa*, представлені японськими дослідниками протягом часу з 1992 по 2004 рр. Авторами вивчено чутливість 694 штамів синьогнійної палички, виділених зі зразків мокроти, сечі, крові. Було

продемонстровано, що упродовж періоду спостереження резистентність збудників до тобраміцину суттєво не змінилася порівняно з рівнем стійкості до цефалоспоринів, карбапенемів та фторхінолонів і склала в середньому 13,8 % [12]. За даними британських учених, тобраміцин здатний зберігати 100 % ефективність щодо клінічних ізолятів *P. aeruginosa*, перевищуючи за показниками антисиньогнійної активності бета-лактамами та фторхінолонами [12].

Заслужують уваги дані трирічного дослідження (2010–2014 рр.) американських науковців, які вивчали парентеральну антимікробну терапію в амбулаторних умовах серед дитячої вікової категорії пацієнтів. Було проведено ретроспективний аналіз антимікробної терапії у дітей, які страждають муковісцидозом та рецидивуючими пневмоніями. Пацієнтам було проведено 362 курси антимікробної терапії в амбулаторних умовах серед 32 дітей, середній вік яких становив 8,8 років (діапазон 2,75–17,8 років). Визначили, що тобраміцин використовували серед антимікробних препаратів, у той час як цефтазидим посів друге місце за частотою призначення. За період спостереження було зареєстровано один епізод рецидиву (0,3 %) після проведеного курсу антимікробної терапії та 3 випадки (2,0 %) катетер-асоційованої інфекції. За результатами дослідників дані препарати визнано безпечними та ефективними у використанні. Також при використанні зазначених антибіотиків доведено значне зменшення потреби в стаціонарному лікуванні [13].

Згідно з даними інших дослідників, тобраміцин визнано найактивнішим АГ (порівняно з гентаміцином і амікацином) у боротьбі з іншим неферментуючим грамнегативним мікроорганізмом *Acinetobacter baumannii* – збудником інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Встановлено ефективність даного антибіотика щодо 27,1 % зі 107 штамів ацинетобактерій [2].

До важливих особливостей тобраміцину відносять його виражений синергічний ефект при комбінації з іншими антисиньогнійними АМП. Учені пояснюють, що синергізм дії тобраміцину при поєднанні з бета-лактамами антибіотиками ґрунтується на зниженні МПК останніх щодо ізолятів *P. aeruginosa* [7]. Синергізм бета-лактамів з тобраміцином відзначають також щодо іншого умовно-патогенного збудника нозокоміальних інфекцій – *K. pneumoniae*. Також встановлено виражений синергізм при комбінації цефепіму з тобраміцином щодо ізолятів *P. aeruginosa*, виділених від пацієнтів з бактеріємією [7]. Роботами вітчизняних та зарубіжних дослідників доведено хорошу клінічну ефективність комбінованого застосування тобраміцину з цефтазидимом та піперациліном-тазобактамом щодо *P. aeruginosa* в лікувальній практиці відділень

інтенсивної терапії. Згідно з результатами італійських учених показано, що комбінація тобраміцину з піперациліном-тазобактамом у нейтропенічних пацієнтів дозволила різко зменшити потребу емпіричного застосування глікопептидних антибіотиків [14].

Клінічна ефективність тобраміцину

Нозокоміальна пневмонія (НП) є однією з нозологій, які найчастіше зустрічаються в стаціонарі інфекційних захворювань та найчастіше – у пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВАІТ). Загально відомо про серйозне значення НП для клінічних та економічних наслідків, особливо для хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ). У багатьох дослідженнях висвітлено вирішальне значення адекватної стартової АБТ для сприятливого перебігу загрозливих інфекцій [15]. Саме *P. aeruginosa* вважають одним із найвірогідніших збудників НП, яка виникає через 5 та більше діб від моменту госпіталізації. Більшість науковців відзначають відносно невисоку клінічну та мікробіологічну ефективність запропонованих режимів терапії НП у разі розвитку пізньої НП або захворювання, викликаного полірезистентними штамми збудників. З метою покращення ефективності стартової емпіричної терапії НП було запропоновано різні комбінації АМП з антисиньогнійною дією. Так, в одному з досліджень продемонстровано клінічну та мікробіологічну ефективність застосування цефтазидиму (тривала інфузія) в комбінації з тобраміцином до 94 і 76 % відповідно [13].

У ряді спостережень показано переваги або однакової ефективності тих чи інших комбінацій антисиньогнійних АМП з тобраміцином у терапії НП. Продемонстровано достовірну ($p = 0,006$) перевагу комбінованої антибактеріальної терапії в складі тобраміцину і піперациліну-тазобактаму над комбінацією тобраміцину з цефтазидимом (клінічна ефективність 74 і 50 % відповідно) [7]. В іншому дослідженні при лікуванні НП показана подібна ефективність застосування тобраміцину в комбінації з піперациліном-тазобактамом (клінічна і мікробіологічна ефективність склала 64–68 %) [14].

Високий рівень стійкості *P. aeruginosa* до антибіотиків при інфекційних загостреннях муковісцидозу легень або при хронічній колонізації змушує продовжувати пошуки ефективних способів подолання резистентності цього збудника. В одному з досліджень було показано мікробіологічну та клінічну ефективність ентерального прийому азитроміцину в комбінації з парентеральним введенням тобраміцину у таких пацієнтів [16].

Окрім нозокоміальних легневих ускладнень, *S. aureus* та *P. aeruginosa* відносять до найпоширеніших серед бактерій збудників ранової інфекції серед

обпечених. У наш час дані мікроорганізми демонструють виражену стійкість до багатьох класів антибіотиків. Згідно з останніми дослідженнями 2019 р., було виявлено високий рівень стійкості збудників інфекційних ускладнень. Показано значну появу резистентності до АМП у пацієнтів з опіками через відсутність мікробіологічного обстеження пацієнтів та активного емпіричного використання антибіотиків широкого спектра дії [17]. Засвідчено високу чутливість *P. aeruginosa* до тобраміцину (91,7 %) та цефепіму (90 %) [17]. У роботі вітчизняних дослідників було проведено порівняльний аналіз чутливості мікроорганізмів до аміноглікозидів, з метою вивчення ефективних концентрацій антибіотиків щодо конкретних ізолятів бактерій при ранових гнійно-запальних процесах у пацієнтів з ендокринологічною патологією. Аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин) показали однаково бактеріостатичну, бактерицидну дію лише на чутливі клінічні штами *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *K. terrigena*, водночас із вираженими перевагами протимікробної активності тобраміцину щодо *A. baumannii*, *E. faecalis* та резистентних штамів стафілокока ($p < 0,05$) [18].

Режим та безпека дозування тобраміцину

В результаті фармакокінетичних та фармакодинамічних досліджень було встановлено, що ефективність АГ перебуває в прямій залежності від величини максимальних сироваткових концентрацій (відношення $C_{max} / MİK$ або ПФК / MİK), а частота й вираженість токсичного ефекту – від мінімальних концентрацій препарату в інтервалах між дозуванням.

Нині існує велика кількість систематичних оглядів і результатів проведених метааналізів рандомізованих клінічних досліджень, які переконливо свідчать, що за ефективністю одноразове призначення АГ в добовій дозі рівнозначне 2–3-разовому дозуванню (дробно). При такому введенні також не встановлено достовірної різниці за частотою та проявом небажаних побічних ефектів (НБЕ) [7, 19]. Показано, що рекомендована доза тобраміцину для дорослих повинна становити 5–7 мг/кг на добу однократного інфузійного введення, при цьому існуючі ознаки ниркової недостатності (НН) або початкові симптоми НН у пацієнта є показаннями для проведення корекції дози та пильнішого моніторингу концентрацій препарату в крові [7].

Незважаючи на те, що аміноглікозиди асоціюють з ото- і нефротоксичністю, відомо, що не всі препарати даного класу однаково провокують небажані побічні дії. Відповідно до узагальнених даних, тобраміцин володіє помірною або низькою здатністю викликати

Таблиця 2. Порівняльна характеристика токсичності аміноглікозидів [2]

Побічна дія	Гентаміцин	Тобраміцин	Канаміцин	Амікацин
Нефроотоксичність	++++	++	+++	++++
Вестибулотоксичність	++	+	+++	+++
Кохлеарна токсичність	+	++	++++	+++

Примітка: Ризик розвитку НБР: + найменший, ++ низький, +++ помірний, ++++ високий.

токсичну дію на слуховий/вестибулярний апарат та ниркові каналці (табл. 2) [7].

У канаміцину та амікацину доведено потенційно вищий ризик ототоксичності, ніж в гентаміцину і тобраміцину (див. табл. 1), проте доказових клінічних даних для абсолютно точної диференціації препаратів щодо їх ототоксичності на теперішній час недостатньо.

За ступенем впливу на вестибулярну функцію аміноглікозидні ЛЗ можна розташувати за активністю проявів наступним чином: канаміцин > амікацин > гентаміцин > тобраміцин. За впливом на функцію органа слуху найтоксичнішими є канаміцин, амікацин, менш токсичні гентаміцин і тобраміцин [20].

Клінічні спостереження дозволяють розподілити аміноглікозиди за ступенем зростання ризику нефротоксичності наступним чином: тобраміцин, гентаміцин, амікацин, канаміцин. Нефроотоксичність може виникати через тиждень і більше від початку лікування. Після відміни препарату концентрація креатиніну може підвищуватись протягом 9 діб. Однак ці прояви, як правило, оборотні і тому менш небезпечні, ніж ототоксичність [20].

Реакції підвищеної чутливості зустрічаються частіше при місцевому застосуванні цих ЛЗ. Аміноглікозидні антибіотики можуть викликати також анафілактичні реакції. Канцерогенна дія достатньо не з'ясована.

Американські вчені опублікували результати 4-х досліджень (2012 р.), в яких було оцінено ефективність і токсичність одноразового порівняно з триразовим в/в введенням тобраміцину при легневих загостреннях у пацієнтів з муковісцидозом. У цих дослідженнях брали участь 328 пацієнтів. В одному дослідженні учасниками були лише дорослі пацієнти. 30 людей отримували тобраміцин в/в 1 раз на добу, 19 – тричі на добу. Також застосовували такі антисиньогнійні засоби, як піперацилін, тазоцин, азтреонам, меропенем, іміпенем, цефтазидим, які були вибрані після бактеріологічного посіву мокроти пацієнтів та визначення антибіотикочутливості. В обох групах учасників дослідження відзначено позитивну респіраторну динаміку, згідно з відповідними легневими функціональними пробами. У жодній групі не було зафіксовано суттєвих змін у функціонуванні нирок. Учені дійшли висновку,

що в/в введення тобраміцину в комбінації з іншими антибіотиками не викликає нефротоксичності у дітей з муковісцидозом та сприяє помітному покращенню функції легень [21].

Висновки

Неухильне зростання стійкості госпітальної мікрофлори до антимікробних препаратів є проблемою загальносвітового масштабу. Дані світових та вітчизняних багатоцентрових досліджень свідчать про досить високий рівень резистентності збудників нозокоміальних інфекцій до антимікробних препаратів у стаціонарах нашої країни. Оскільки переважне застосування одного класу антибіотиків протягом тривалого часу може призводити до селекції резистентних мікроорганізмів, в якості одного із заходів для обмеження поширення резистентних штамів серед госпітальних пацієнтів запропоновано синергічну комбінацію кількох препаратів, а також циклічну зміну антибактеріальних препаратів з подібним спектром антимікробної дії.

Оскільки препарати з класу аміноглікозидів мало використовувалися в клінічній практиці протягом останнього десятиліття, це дозволило значною мірою уникнути високої стійкості до бактерій та засвідчило можливість їх безпечного призначення в якості препаратів вибору. На основі проаналізованих даних аміноглікозидний препарат тобраміцин володіє вираженими синергічними властивостями при поєднанні його з цефалоспорином, макролідами, піперациліном-тазобактамом, підсилюючи їх дію. На відміну від інших препаратів групи АГ, він проявляє меншу токсичну дію на організм людини та має спрощений режим дозування – внутрішньовенне однократне введення шляхом інфузії з розрахунку 5–7 мг/кг на добу (дорослі пацієнти).

Незважаючи на доступність безпечних АМП з широким антимікробним спектром, аміноглікозидні антибіотики, зокрема тобраміцин, залишаються обґрунтовано рекомендованими для комбінованої терапії у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженою грамнегативною етіологією внутрішньолікарняних інфекційних ускладнень.

References

1. Strich JR, Kadri SS. Difficult-to-Treat Antibiotic-Resistant Gram-Negative Pathogens in the Intensive Care Unit: Epidemiology, Outcomes, and Treatment. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. Georg Thieme Verlag KG; 2019 Aug;40(04):419–34. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696662>
2. Haijia Lu, Dongfeng Zhang, and Haihong Huang. “Research Progress on Anti-Gram-Negative Bacteria Drugs.” *Acta Pharmaceutical Sciences*. 2019; 54.9: 1554–1563.
3. Burnham JP, Olsen MA, Kollef MH. Re-estimating annual deaths due to multidrug-resistant organism infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology* [Internet]. Cambridge University Press (CUP); 2018 Nov 22;40(1):112–3. Available from: <https://doi.org/10.1017/ice.2018.304>
4. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2018 Jul 23; Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy378>
5. National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 36294, Tobramycin. Retrieved August 13, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tobramycin>.
6. Winnicka K, Wroblewska M, Wiczorek P, Sacha P, Tryniszewska E. The Effect of PAMAM Dendrimers on the Antibacterial Activity of Antibiotics with Different Water Solubility. *Molecules* [Internet]. MDPI AG; 2013 Jul 22;18(7):8607–17. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules18078607>
7. Golub AV. “The place of tobramycin in modern clinical practice.” *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 12.4 (2010)
8. Domalaon R, Ammeter D, Brizuela M, Gorityala BK, Zhanel GG, Schweizer F. Repurposed Antimicrobial Combination Therapy: Tobramycin-Ciprofloxacin Hybrid Augments Activity of the Anticancer Drug Mitomycin C Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. Frontiers Media SA; 2019 Jul 10;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01556>
9. Swaraj, Bighneswar Baliyarsingh, and Suraja Kumar Nayak. “Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A Concise Review.” *Antimicrobial Resistance*. IntechOpen, 2020
10. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America’s Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventilatoritis and Meningitis*. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2017 Feb 14;64(6):e34–e65. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
11. Vazquez Espinosa E, Giron Moreno RM, Gomez Punter RM, Garcia Castillo E, Valenzuela C, Cisneros Serrano C, et al. Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* [Internet]. Informa UK Limited; 2015 Mar;407. Available from: <https://doi.org/10.2147/tcrm.s75208>
12. Reyhanoglu, Gizem, and Anil Kumar Reddy Reddivari. “Tobramycin.” *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. 2019.
13. Louisa, et al. “Outpatient parenteral antimicrobial therapy: a report of three years experience.” (2014)
14. Marie J-P, Marjanovic Z, Vekhoff A, Bouvet A, Chast F, Levy V, et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin as empiric therapy for fever in severely neutropenic patients. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1999 Feb 8;7(2):89–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s005200050233>
15. May AK. An Argument for the Use of Aminoglycosides in the Empiric Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Surgical Infections* [Internet]. Mary Ann Liebert Inc; 2016 Jun;17(3):329–33. Available from: <https://doi.org/10.1089/sur.2015.276>
16. Klingel M, Stanojevic S, Tullis E, Ratjen F, Waters V. Oral Azithromycin and Response to Pulmonary Exacerbations Treated with Intravenous Tobramycin in Children with Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. American Thoracic Society; 2019 Jul;16(7):861–7. Available from: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201811-774oc>
17. Abid, et al. “Microbial profile of burn wound infections and their antibiotic sensitivity patterns at burn unit of allied hospital Faisalabad.” *Pakistan journal of pharmaceutical sciences* 32 (2019)
18. Dmitriev DV, Nazarchuk OA, Babina UM, Maistruk SB. Clinical and microbiological study of the effectiveness of aminoglycosides in purulent-inflammatory processes. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020; 2: 77–85. DOI: 10.5281/zenodo.3885199
19. Xuan D. Population pharmacokinetics of tobramycin in hospitalized patients receiving once-daily dosing regimen. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. Elsevier BV; 2000 Jul;15(3):185–91. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00172-2](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00172-2)
20. Viktorov OP, et al. “Side effects of aminoglycoside antibiotics: gentamicin.” *Today problems Toxicology*; 3(2002):72–76.
21. Deschamp AR, Pettit RS, Donaldson JA, Slaven JE, Davis SD. Safety of intravenous tobramycin in combination with a variety of anti-pseudomonal antibiotics in children with cystic fibrosis. *SAGE Open Medicine* [Internet]. SAGE Publications; 2017 Oct 16;5:205031211773669. Available from: <https://doi.org/10.1177/2050312117736694>

Tobramycin: efficacy of intensive therapy

Dmytriiev D. V., Nazarchuk O. A., Babina Yu. M., Bankovskiy O. V.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Abstract. One of the leading cause of the decrease of treatment efficacy in patient with community-acquired infections in the intensive care department is a spread of antibiotic resistance in main causative agents. Among Gram-negative microorganisms *Pseudomonas aeruginosa* is one of the leading causative agents, that is related to health service. A review of foreign and domestic literature concerning tobramycin – systemic form use in the current medical practice in the conditions of increasing resistance of microorganisms to the most broad-spectrum antibiotics is presented in the article. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tobramycin are described, results of clinical trials, that demonstrate an efficacy of its use in the combination with other antibiotics in the life-threatening infections caused by Gram-negative microorganisms are presented in the article.

Key words: aminoglycosides, tobramycin, *Pseudomonas aeruginosa*

Тобрамицин: эффективность использования в интенсивной терапии

Дмитриев Д. В., Назарчук О. А., Бабина Ю. М., Банковский О. В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Резюме. Одной из основных причин снижения эффективности лечения больных с нозокомиальными инфекциями в отделении интенсивной терапии является распространение резистентности к антибиотикотерапии у основных возбудителей. Среди грамотрицательных организмов *Pseudomonas aeruginosa* является одним из доминирующих возбудителей инфекции, связанных с предоставлением медицинской помощи. В статье приведен обзор зарубежной и отечественной литературы касательно использования тобрамицина – системной формы в современной клинической практике в условиях нарастающей резистентности микроорганизмов к большинству антибиотиков широкого спектра действия. Описаны фармакокинетические и фармакодинамические характеристики тобрамицина, а также приведены результаты качественных клинических исследований, которые демонстрируют эффективность его использования в комбинации с другими антибиотиками при угрожающих инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Ключевые слова: аминогликозиды, тобрамицин, *Pseudomonas aeruginosa*