

УДК 615.33.03

Место тобрамицина в современной клинической практике

А.В. Голуб

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Аминогликозиды относятся к одному из важнейших классов антимикробных препаратов и, несмотря на наличие объективных недостатков, связанных с относительно высокой частотой специфических нежелательных реакций, остаются актуальными и востребованными в терапии ряда инфекций. Тобрамицин является типичным представителем аминогликозидов, при этом обладая хорошим профилем безопасности и более выраженной активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* – «проблемного» возбудителя тяжелых инфекций, часто нозокомиальной природы. Последнее обстоятельство, с учетом особенностей формирования антибиотикоустойчивости патогена, и определяет область его применения

в современной клинической практике. В обзоре представлены фармакокинетические и фармакодинамические характеристики тобрамицина, а также приведены результаты качественных клинических исследований, демонстрирующих эффективность его использования в комбинации с другими антибиотиками при жизнеугрожающих инфекциях синегнойной этиологии. В данной статье не рассматриваются вопросы ингаляционного применения тобрамицина как возможной основы лечения у пациентов с муковисцидозом.

Ключевые слова: аминогликозиды, тобрамицин, *Pseudomonas aeruginosa*.

Tobramycin in Current Clinical Practice

A.V. Golub

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Aminoglycosides is one of the main antimicrobial drug classes and continue to play a role in the treatment of several infections, although their relatively high rate of specific adverse reactions. Tobramycin is a typical antibiotic of this class which has a good safety profile and higher (than other aminoglycosides) activity against *Pseudomonas aeruginosa* (an important pathogen of severe nosocomial infections). The latter characteristic and the development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas* determine the area of tobramycin use in

current clinical practice. This review presents pharmacokinetics and pharmacodynamics of tobramycin as well as the results of well-designed clinical trials demonstrating its efficacy in combination with other antimicrobial agents in the treatment of life-threatening infections caused by *Pseudomonas*. Inhalational use of tobramycin as a potential therapy for patients with cystic fibrosis is not considered in the article.

Key words: aminoglycosides, tobramycin, *Pseudomonas aeruginosa*.

Контактный адрес:
Алексей Викторович Голуб
Эл. почта: golub@antibiotic.ru

Введение

Первые *аминогликозидные антибиотики* (АГ), созданные еще в первую половину прошлого века, относятся к классическим *антимикробным препаратам* (АМП), насчитывающим небольшое количество как эволюционных генераций, так и представителей каждого поколения [1]. Отличительной особенностью АГ являются узкая широта терапевтического коридора и специфические *нежелательные лекарственные реакции* (НЛР), что, наряду с появлением новых высокоактивных по отношению к грамотрицательным возбудителям АМП, несколько охладило в недавнем прошлом интерес клиницистов к данному классу антибиотиков [2]. Довольно сложный расчет дозы для любой возрастной группы пациентов и необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга также не способствовали широкому распространению АГ в клинической практике.

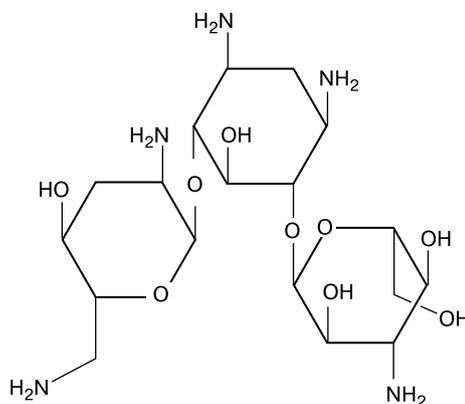
Однако ставшая в последнее время глобальной проблема появления и селекции резистентных штаммов возбудителей, на фоне снижения активности известных АМП и стагнации в разработке новых препаратов, заставила исследователей обратить внимание на современные возможности комбинированной терапии жизнеугрожающих инфекций и по-новому взглянуть на потенциал АГ, хотя сама идея является далеко не новой [3]. Как хорошо известно, адекватность стартовой терапии таких состояний во многом определяет исход заболевания, а механизмы устойчивости микроорганизмов не универсальны, поэтому сочетания современных АМП с АГ, хотя и не расширяют антибактериальный спектр, однако зачастую дают возможность решить проблему резистентности такого возбудителя как синегнойная палочка. Непрерывавшиеся исследования, направленные на оптимизацию режима применения АГ, в т.ч. и у особых групп пациентов, привели к всеобщему принятию практики однократного назначения препаратов данного класса, что уменьшает необходимость пристального мониторинга сывороточных концентраций и, при близкой эффективности с режимом многократного назначения, сопровождается меньшей частотой и выраженностью НЛР. Качественные *in vitro* и клинические исследования эффективности комбинированной *антибактериальной терапии* (АБТ), включающей некоторые современные АМП и АГ, продемонстрировали синергизм действия препаратов в отношении грамотрицательных, в том числе неферментирующих возбудителей.

Помимо гентамицина, АГ представлены и более яркими представителями класса аминогликозидов,

такими как тобрамицин, нетилмицин и амикацин, обладающими некоторыми особенностями антибактериальной активности и отличающимися параметрами безопасности. Далее рассмотрим характеристики тобрамицина и обоснуем возможности его клинического использования.

Характеристика антимикробной активности тобрамицина

Начало использования тобрамицина в клинической практике было положено в 70-х годах XX века. Данный природный АМП является продуктом жизнедеятельности *Streptomyces tenebrarius* (рисунок). Диффундируя через водные каналы внутрь бактериальной клетки, тобрамицин, как и все АГ, связывается с 30S субъединицей рибосом, необратимо нарушая тем самым ряд биохимических процессов синтеза белка, что приводит к гибели микроорганизма. Отличительной особенностью тобрамицина является его способность связываться и с 50S субъединицей [4, 5]. Из-за слабой жирорастворимости АГ не проникают сквозь биологические мембраны, поэтому при необходимости системного воздействия подходит только парентеральный путь введения этих препаратов. АГ характеризуются относительно малым объемом распределения (V_d), а основные клинически значимые показатели препаратов тесно связаны не только с *минимальной подавляющей концентрацией* (МПК), но в большей степени – с показателями их сывороточных концентраций (т.н. концентрационнозависимые АМП). Так, эффективность АГ коррелирует с *пиковой концентрацией* (C_{max}), а также с отношением площади под фармакокинетической кривой к минимальной подавляющей концентрации в отношении возбудителя (ПФК/МПК). Безопасность применения, в свою очередь, зависит в большей степени от *минимальных концентраций* (C_{min}) препарата в крови в интервалах между дозированием.



Химическая структура тобрамицина

Таблица 1. Сравнительная чувствительность клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* к аминогликозидным антибиотикам [2]

Показатель	Тобрамицин	Гентамицин	Нетилмицин	Амикацин
МПК ₅₀ , мкг/мл	0,125–2,0	0,5–4,0	1,0–16	0,5–8,0
МПК ₉₀ , мкг/мл	4,0–8,0	1,0– >32	12,5– >32	2,0–64

Важной особенностью АГ является и постантибиотический эффект (также находящийся в прямой зависимости от C_{max} , различный по длительности для разных препаратов и возбудителей), выражающийся в ингибировании роста микроорганизмов даже после снижения концентрации АМП в крови ниже значений МПК [1, 2, 4].

Несмотря на достаточно широкий антимикробный спектр тобрамицина (включающий большинство представителей энтеробактерий и золотистого стафилококка), основное клиническое значение препарата находится в поле его отличительно высокой антисинегнойной активности. Суммируя данные множества наблюдений, можно сделать вывод о том, что МПК₅₀ и МПК₉₀ тобрамицина в отношении этого возбудителя исторически являются наименьшими по сравнению с другими АГ и лежат в границах 0,125–2,0 и 4,0–8,0 мг/л соответственно (табл. 1).

Недавнее экспериментальное исследование действия различных АМП на планктонную и sessильную форму (био пленки) клинических изолятов *P. aeruginosa* также выявило наибольшую активность тобрамицина в ряду таких препаратов как полимиксин В и полимиксин Е (колистин): МПК вышеперечисленных АМП составили 2–8 мг/л, 32–125 мг/л и 4–32 мг/л соответственно [6]. Современные исследования тобрамицина также раскрывают возможности более тонких и сложных молекулярных механизмов влияния препарата на синегнойную палочку за счет ингибирования межклеточной сигнальной системы сообщества микроорганизмов («quorum sensing») [7].

Хорошо известно, что уровень чувствительности патогенов к АМП не является величиной постоянной и зависит от множества факторов, в т.ч. уровня потребления того или иного препарата, качественных показателей инфекционного контроля и др. Любопытны результаты длительного наблюдения за эпидемиологией резистентности синегнойной палочки, представленные японскими исследователями. На протяжении 12 лет (с 1992 по 2004 г.) авторами изучена чувствительность 694 штаммов синегнойной палочки, выделенных из респираторных образцов, мочи, крови, а также при инфекциях глаз, кожи и мягких тканей. Было продемонстри-

ровано, что на протяжении периода наблюдения резистентность к тобрамицину изменилась незначительно в отличие, например, от устойчивости к цефалоспорином, карбапенемам или фторхинолонам, и составила в среднем 13,8% [8]. Согласно другим локальным данным, тобрамицин может сохранять и 100% активность по отношению к клиническим изолятам *P. aeruginosa*, опережая, таким образом, показатели активности антисинегнойных бета-лактамов и фторхинолонов [9].

Еще более заслуживающими внимания представляются результаты работы американских исследователей, обобщивших результаты крупнейшей программы надзора за резистентностью, проведенного в Северной и Южной Америке, Азиатско-Тихоокеанском регионе и Европе в 1997–2007 гг. В результате этого эпидемиологического исследования были определены АМП, обладавшие наибольшей активностью в отношении 25 460 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из различных локусов инфекции. Эти мировые данные свидетельствуют об активности тобрамицина в отношении 81,0% изолятов, что подтверждает актуальность препарата в лечении современной синегнойной инфекции. Для сравнения, наибольшей активностью среди бета-лактамов обладал пиперациллин/тазобактам (83,6% чувствительных штаммов), за ним следовали меропенем и имипенем с активностью в отношении 83,0 и 79,7% штаммов соответственно, а также цефепим и цефтазидим (77,5 и 75,8% чувствительных штаммов соответственно). Чувствительными к АМП других групп – цiproфлоксацину и полимиксину В были 71,5 и 99,5% штаммов соответственно [10].

Весьма актуальной особенностью отдельных АМП является их способность индуцировать развитие резистентности как к себе самим, так и к другим классам антибиотиков. Помимо этого, в ходе терапии некоторыми АМП возникает повышенный риск колонизации или суперинфекции резистентными к ним штаммами патогенов, что является очень серьезной клинической проблемой. Подобный феномен является проявлением т.н. «параллельного ущерба» [11]. Деэскалационная терапия, т.е. переход с АМП (или комбинации АМП) широкого спектра на АМП с узким спектром активности после

получения культуральных данных о возбудителе и его чувствительности к антибиотикам, является сегодня одним из принципов рациональной АБТ и эффективным компонентом программ по сдерживанию устойчивости микроорганизмов [12]. С учетом концепции «параллельного ущерба» было показано, что чувствительность грамотрицательных патогенов в отношении тобрамицина, используемого в составе комбинированной (в сочетании с имипенемом) деэскалационной терапии больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, практически не снижалась и составляла в среднем 77,1 и 70,7% в разные периоды наблюдения [13].

Согласно некоторым данным, тобрамицин является самым активным АГ (в сравнении с гентамицином и амикацином) также и в отношении другого неферментирующего микроорганизма – возбудителя внутрибольничных инфекций – *Acinetobacter baumannii*. Препарат оказался активным в отношении 27,1% из 107 штаммов патогена [14].

Немаловажной особенностью, расширяющей границы области применения тобрамицина и оправдывающей необходимость назначения АГ, является доказанный синергидный эффект действия при его сочетании с другими антисинегнойными АМП. Синергизм сочетания бета-лактамов с тобрамицином в определенной степени обосновывается феноменом достоверного многократного снижения МПК бета-лактамов в отношении синегнойной палочки в присутствии тобрамицина [15]. Важно отметить, что синергизм бета-лактамов и тобрамицина отмечается также и в отношении других «проблемных» возбудителей, например в отношении *K. pneumoniae*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [16].

Практически сразу после внедрения тобрамицина в одном рандомизированном исследовании была показана высокая эффективность и достоверное превосходство комбинации тикарциллина с тобрамицином по сравнению с комбинацией карбенициллина с гентамицином у пациентов с тяжелыми грамотрицательными инфекциями, в т.ч. дыхательных путей, кожи и мягких тканей, а также с сепсисом. В 92% случаев этиологический агент был представлен синегнойной палочкой, при этом клиническая эффективность комбинации тобрамицина с тикарциллином составила 92%, а в группе сравнения – 71% ($p < 0,05$) [17]. Немногим позже была продемонстрирована равная эффективность (около 75%) терапии абдоминального сепсиса двумя режимами, представленными моксалактамом (цефалоспорин III поколения, недоступный в России) и комбинацией тобрамицина с клиндамицином [18].

Исследования недавнего времени также демонстрируют выраженный синергизм комбинации современных антисинегнойных препаратов с тобрамицином. Продемонстрирован синергизм комбинации цефепима с тобрамицином в отношении штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с бактериемией. В этой же работе выявлен постантибиотический эффект тобрамицина в отношении тестируемых штаммов, длящийся 1,5–3,1 ч [19]. Синергизм действия при сочетании с тобрамицином в отношении полирезистентных штаммов синегнойной палочки также был показан для цефтазидима и пиперациллина/тазобактама [20]. Продемонстрированный *in vitro* синергизм сочетаний антисинегнойных препаратов с тобрамицином нашел свое клиническое подтверждение в результатах множества сравнительных исследований эффективности различных комбинированных режимов в терапии тяжелых грамотрицательных инфекций.

Клиническая эффективность тобрамицина

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из тяжелейших инфекционных заболеваний, сопровождающихся высокой летальностью и затратами на лечение. Во многих исследованиях показана критическая роль адекватной стартовой АБТ для прогноза при жизнеугрожающих инфекциях [21]. Одним из наиболее вероятных возбудителей т.н. поздней НП, возникшей через 5 и более дней от момента госпитализации, является *P. aeruginosa*; кроме того, существуют определенные факторы риска, предрасполагающие к этиологической роли полирезистентных возбудителей при данной патологии. Большинство исследователей отмечают относительно невысокую клиническую и микробиологическую эффективность предлагаемых режимов терапии НП в случае развития поздней НП и/или заболевания, вызванного полирезистентными штаммами возбудителей. Именно с целью повышения эффективности стартовой эмпирической терапии НП были предложены различные комбинации АМП, обладающих антисинегнойной активностью. Последнее утверждение одинаково справедливо и для других тяжелых нозокомиальных инфекций грамотрицательной этиологии, таких как **абдоминальный сепсис, инфекции кровотока, инфекции кожи и мягких тканей**.

Эффективность и синергизм комбинированной терапии цефтазидима с тобрамицином были продемонстрированы в лечении экспериментальной синегнойной пневмонии у кроликов. Купирование сепсиса и отрицательный бактериологический ответ при исследовании селезенки подопытных животных отсутствовали в контрольной группе,

при 60% – в группе тобрамицина, 75% – в группе, получавшей длительную инфузию цефтазидима, и 82% – в группе, получавшей длительную инфузию цефтазидима в сочетании с тобрамицином ($p < 0,05$) [22].

Интересно отметить, что с учетом высокой вероятности неэффективности терапии поздней НП или НП, вызванной полирезистентными возбудителями, клинические исследования различных режимов применения антисинегнойных препаратов или сравнение разных АМП предусматривают обязательное дополнительное назначение другого антибиотика с антисинегнойной активностью (например, тобрамицина). Так, в одном из исследований продемонстрирована клиническая и микробиологическая эффективность применения цефтазидима (длительная инфузия) в комбинации с тобрамицином на уровне 94 и 76% соответственно [23]. Любопытным является факт изучения активности совершенно новых антисинегнойных препаратов в сочетании с тобрамицином еще на доклиническом этапе исследований [24].

В ряде наблюдений показано превосходство и/или равенство эффективности тех или иных комбинаций антисинегнойных АМП с тобрамицином в терапии НП. Так, продемонстрировано достоверное ($p = 0,006$) превосходство комбинированного с тобрамицином режима использования пиперациллина/тазобактама над комбинацией цефтазидима с тобрамицином (клиническая эффективность 74 и 50% соответственно) [25]. В другом исследовании при лечении НП показана сходная эффективность применения тобрамицина в комбинации с пиперациллином/тазобактамом или имипенемом/цилсатинином (клиническая и микробиологическая эффективность составила 64–68% и 61–59% соответственно) [26].

Высокий уровень устойчивости *P. aeruginosa* к антибиотикам при инфекционных обострениях муковисцидоза легких или при хронической колонизации заставляет искать способ преодоления резистентности этого возбудителя. В одном из исследований была показана одинаковая клиническая и микробиологическая эффективность комбинированных режимов меропенема или цефтазидима с тобрамицином у подобных пациентов. Аналогично положительная динамика легочных функциональных проб не отличалась в исследуемых группах [27].

Режим и безопасность применения тобрамицина

Как было отмечено выше, важной особенностью АГ вообще и тобрамицина в частности является

корреляция показателей эффективности и безопасности с сывороточными концентрациями препарата, зависящими, в свою очередь, от режима его дозирования. В прошлом, при отсутствии адекватных фармакокинетических данных, многократный режим дозирования для АГ был предложен исходя из традиционных подходов к кратности назначения пенициллинов. При этом была отмечена высокая частота специфических, иногда достаточно тяжелых НЛР, связанных с ото- и нефротоксичностью АГ. В результате весь класс этих АМП был причислен к «небезопасным препаратам». Для минимизации риска НЛР было предложено проведение ежедневного терапевтического лекарственного мониторинга с последующей коррекцией дозы препаратов. Такой сложный алгоритм использования АМП не добавлял популярности АГ, а в России часто отсутствовали и технические возможности для такого рутинного мониторинга.

В результате фармакокинетических и фармакодинамических исследований было установлено, что эффективность АГ находится в прямой зависимости от величины максимальных сывороточных концентраций (точнее – от отношений $C_{max}/MПК$ или $ПФК/MПК$), а частота и выраженность токсического воздействия – от минимальных концентраций препарата в интервалах между дозированием.

Первоначально изученные на здоровых добровольцах указанные параметры были впоследствии исследованы и у специальных групп пациентов, в том числе у госпитализированных по поводу инфекционных заболеваний, находящихся в критических состояниях и у пациентов с ожогами [28–31]. Эти данные послужили предпосылками для назначения АГ один раз в сутки. При таком оптимизированном режиме, с одной стороны, создаются высокие пиковые концентрации препарата в крови, обеспечивающие его активность и быстрый клинический ответ, с другой – достаточный интервал времени между дозированием гарантирует падение концентраций до безопасных значений к моменту необходимости введения следующей дозы.

Ряд популяционных фармакокинетических исследований, проведенных у реальных пациентов, показал корреляцию клиренсов АГ и креатинина, а также обозначил линейную зависимость между V_d и массой тела, что делает применение АГ еще более безопасным и позволяет косвенно судить о необходимости проведения лекарственного мониторинга и риске развития НЛР у конкретного пациента. Особенностью фармакокинетики тобрамицина у ожоговых пациентов являются более высокие показатели V_d (0,4 л/кг) и более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$), равный 6,9 ч [31].

Таблица 2. Сравнительные данные по специфической токсичности аминогликозидов [2]

Показатель	Гентамицин	Тобрамицин	Нетилмицин	Амикацин
Нефротоксичность	++++	+++	+++	+++
Вестибулотоксичность	+++	++	++	+
Кохлеарная токсичность	+	++	++	+++

Примечание. Риск развития НЛР: + наименьший, ++ низкий, +++ умеренный, ++++ высокий

В настоящее время существует большое количество систематических обзоров и результатов метаанализов рандомизированных клинических исследований, однозначно свидетельствующих, что однократное назначение АГ в суточной дозе сопровождается равной с 2–3-кратным (дробным) назначением эффективностью и, как минимум, одинаковой частотой и выраженностью НЛР [2, 21, 32–35]. Показано, что доза тобрамицина для взрослых должна составлять 5–7 мг/кг в сутки однократно в виде инфузии, при этом существовавшие или развившиеся признаки почечной недостаточности у пациента являются показанием к коррекции дозы и более пристальному мониторингованию концентраций препарата в крови [28, 30, 36].

Несмотря на презумпцию строгой ассоциативности АГ с ото- и нефротоксичностью, известно, что не все препараты данного класса в одинаковой степени представляют риск возникновения подобного рода НЛР. Согласно обобщенным данным, тобрамицин является в этом смысле «золотой серединой», обладая умеренной или низкой способностью оказывать токсическое воздействие на слуховой/вестибулярный аппарат или почечные каналцы (табл. 2) [2, 37].

Весьма интересными представляются полученные в наши дни и опубликованные в заслуживающих высокого доверия специализированных источниках данные, свидетельствующие об отсутствии строгой взаимосвязи между потерей слуха у детей и применением АГ (в частности тобрамицина) в периоде новорожденности [38, 39]. Авторы связывают последующее нарушение слуха у пациентов скорее с наличием других анамнестических факторов риска, таких как дисморфизм, врожденная краснуха, цитомегалия и семейная тугоухость, нежели с приемом антибиотиков [40].

Несмотря на относительную непригодность фармакоэкономических результатов, полученных в зарубежных исследованиях, для прямой экстраполяции на российскую действительность, говоря о преимуществах однократного назначения АГ все же нельзя забывать и о финансовой стороне вопроса. Известно, что прямые и не прямые затраты на одно- и многократное парентеральное введение

любого препарата отличаются в несколько раз, что было показано в исследованиях с фармакоэкономической составляющей. Своего рода «комплаентность» медицинского персонала и отсутствие необходимости в проведении *ежедневного* терапевтического мониторинга при однократном назначении АГ также играют свою положительную роль для популяризации общепринятой мировой практики назначения АГ один раз в сутки [41–46].

Заключение

Глобальный рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к АМП и появление полирезистентных микроорганизмов, на фоне относительного снижения темпов появления инновационных антибиотиков, заставляют исследователей искать новые подходы к терапии жизнеугрожающих инфекций. Адекватность стартовой эмпирической терапии таких состояний является краеугольным камнем для прогноза течения заболевания. Одним из направлений решения вопроса адекватной терапии является комбинированная терапия с назначением двух и более АМП, обладающих высокой активностью в отношении возможных возбудителей, что зачастую позволяет преодолеть один или несколько механизмов их устойчивости. Именно поэтому, несмотря на доступность более безопасных АМП с широким антимикробным спектром, некоторые представители АГ, в частности тобрамицин, остаются обоснованно показанными для комбинированной терапии у пациентов с предполагаемой или подтвержденной синегнойной этиологией инфекционного заболевания.

Подтверждением актуальности тобрамицина в лечении тяжелых грамотрицательных инфекций являются современные исследования, раскрывающие синергизм действия препарата с другими АМП, демонстрирующие эффективность комбинированной терапии, а также восполняющие пробел информации о фармакокинетике и фармакодинамике тобрамицина у определенных групп пациентов [24, 29, 47]. Для повышения эффективности терапии и минимизации частоты и тяжести НЛР при использовании тобрамицина необходима популяризация назначения препарата в оптимизированном режиме

из расчета 5–7 мг/кг в сутки однократно в виде внутривенной инфузии, при этом длительность терапии обычно составляет 7–10 дней. В особых случаях длительность терапии может быть уве-

личена, но при обязательном мониторинговании сывороточных концентраций и функции почек [28, 30, 36].

Литература

1. Piepersberg W., Wehmeier U.F. Aminoglycosides, bioactive bacterial metabolites. *Encyclopedia of Microbiology* 2009; 183-92.
2. Lode H. Tobramycin: a review of therapeutic uses and dosing schedules. *Current therapeutic research* 1998; 59:420-53.
3. Andriole V.T. Antibiotic synergy in experimental infection with *Pseudomonas*. II. The effect of carbenicillin, cephalothin, or cephanone combined with tobramycin on gentamicin. *J Infect Dis* 1974; 129:124-33.
4. Scholar E. Tobramycin. *xPharm: The comprehensive pharmacology reference* 2007; 1-5.
5. Scholar E.M., Pratt W. Bactericidal inhibitors of protein synthesis. The aminoglycosides. In: *The antimicrobial drugs*. 2-ed. New York: Oxford University Press; 2000. p. 127-58.
6. Tre-Hardy M., Vanderbist F., Traore H., et al. *In vitro* activity of antibiotic combinations against *P. aeruginosa* biofilm and planktonic cultures. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:329-36.
7. Babic F., Venturi V., Maravic-Vlahovick G. Tobramycin at subinhibitory concentration inhibits the RhlI/R quorum sensing system in *P. aeruginosa* environmental isolate. *BMC Infect Dis* 2010; 2:148.
8. Fujimura T., Anan N., Sugimori G., et al. Susceptibility of *P. aeruginosa* clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:523-8.
9. Burgess D.S., Hall R.G., Hardin T.C. *In vitro* evaluation of the activity of two doses of levofloxacin alone and in combination with other agents against *P. aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46:131-7.
10. Jones R.N., Stilwell M.G., Rhomberg P.R., et al. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65:331-4.
11. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2010; 12(4):284-94.
12. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E., et al. Infectious diseases society of America and the Society for healthcare epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
13. Hibbard M.L., Kopelman T.R., O'Neill P.J., et al. Empiric, broad-spectrum antibiotic therapy with an aggressive de-escalation strategy does not induce gram-negative pathogen resistance in ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect* 2010; 11:427-32.
14. Akers K.S., Chaney C., Barsoumian A., et al. Aminoglycoside resistance and susceptibility testing errors in *A. baumannii calcoaceticus* complex. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1132-8.
15. Cabezudo I., Pfaller M., Bale M., et al. In vitro comparison of cefpirome and four other beta-lactam antibiotics alone and in combination with tobramycin against clinical isolates of *P. aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12:337-41.
16. Burgess D.S., Hall R.G. *In vitro* activity of parenteral beta-lactams, levofloxacin and tobramycin alone or in combination against extended-spectrum beta-lactamase producing *K. pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:48-52.
17. Parry M.F., Neu H.C. A comparative study of ticarcillin plus tobramycin versus carbenicillin plus gentamicin for serious infection due to gram-negative bacilli. *American J Medicine* 1978; 64:961-6.
18. Schentag J.J., Wels P.B., Reitberg D.P., et al. A randomized clinical trial of moxalactam alone versus tobramycin plus clindamycin abdominal sepsis. *Ann Surg* 1983; 198:35-41.
19. Ozbek B., Otuk G. Post-antibiotic effect of levofloxacin and tobramycin alone or in combinations with cefepime against *P. aeruginosa*. *Chemotherapy* 2009; 55:446-50.
20. Dundar D., Otkun M. *In vitro* efficacy of synergistic antibiotic combinations in multidrug resistant *P. aeruginosa* strains. *Yonsei Med J* 2010; 51:111-6.
21. Bodey G.P., Jadeja L., Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 145:1621-9.
22. Croisier D., Martha B., Piroth L., et al. *In vitro* efficacy of humanized intermittent versus continuous ceftazidime in combination with tobramycin in an experimental model of pseudomonal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:494-8.
23. Nicolau D.P., McNabb J., Lacy M.K., et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patient with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:497-504.
24. Eckert R., Brady K.M., Greenberg E.P., et al. Enhancement of antimicrobial activity against *P. aeruginosa* by coadministration of G10KHC and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3833-8.
25. Joshi M., Bernstein J., Solomkin J., et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for treatment of patient with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:389-97.
26. Joshi M., Metzler M., McCarthy M., et al. Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. *Respiratory Medicine* 2006; 100:1554-65.

27. Latzin P., Fehling M., Bauernfeind A., et al. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7:142-6.
28. Xuan D., Lu J., Nicolau D.P., et al. Population pharmacokinetics of tobramycin in hospitalized patient receiving once-daily dosing regimen. *J Antimicrob Agents* 2000; 15:185-91.
29. Reimann I.R., Meier-Hellmann A., Traust T., et al. Monitoring of a single post-infusion blood sample to estimate the actual peak and trough concentration of tobramycin in critically ill patient. *Exp Toxic Pathol* 2003; 54:493-8.
30. Buijck S., Mouton J., Gyssens I., et al. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2002; 28:936-42.
31. Bracco D., Landry C., Dubois M., et al. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patient. *Burns* 2008; 34:791-6.
32. Ferriols-Lisart R., Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *American J Health-System Pharmacy*. 1996; 53:1141-50.
33. Ali M.Z., Goetz M.B. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796-809.
34. Bailey T.C., Russell Little J., Littenberg B., et al. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:786-95.
35. Munckhof W.J., Grayson M.L., Turnidge J.D. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:645-63.
36. Inclan G., Suarez E., Calvo R., et al. Bicompartamental kinetics of tobramycin analysed with a wide range of covariates. *J Antimicrob Agents* 2005; 26:304-11.
37. Kahlmeter G., Dahlager J.I. Aminoglycoside toxicity: a review of clinical studies published between 1875-1982. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13:9-22.
38. de Hoog M., van Zanten G.A., Hoeve L.J., et al. A pilot case control follow-up study on hearing in children treated with tobramycin in the newborn period. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2002; 65:225-32.
39. de Hoog M., van Zanten G.A., Hop W.C., et al. Newborn hearing screening. Tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr* 2003; 142:41-6.
40. Hess M., Finckh-Kramer U., Bartsch M., et al. Hearing screening in at-risk neonate cohort. *Int J Pediatr Otolaryngol* 1998; 46:81-9.
41. Okpara A.U., Amaya-Diaz A., Egbunike I.G., et al. Evaluating once daily dosing of aminoglycosides: an observational study. *Formulary* 1996; 31:34-48.
42. Parker S.E., Davey P.G. Once-daily aminoglycoside administration in gram-negative sepsis: economic and practical aspects. *Pharmacoeconomics* 1995; 7:393-402.
43. Prins J.M., Koopmans R.P., Buller H.R., et al. Easier monitoring of aminoglycoside therapy with once-daily dosing schedules. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:531-5.
44. Plumridge R.J. Cost comparison of intravenous antibiotic administration *Med J Aust* 1990; 153:516-8.
45. Nicolau D.P., Wu A.H., Finocchiaro S., et al. Once daily aminoglycoside dosing: impact on requests and cost for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1996; 18:263-6.
46. Mithani H., Brown G. The economic impact of once-daily versus conventional administration of gentamicin and tobramycin. *Pharmacoeconomics* 1996; 10:494-503.
47. Jones T.E., Peter J.V., Field J. Aminoglycoside clearance is a good estimate of creatinine clearance in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:944-52.