

Оценка перспективности применения нетилмицина для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии с учетом чувствительности основных возбудителей в РФ

Д. Ю. Майчук¹, А. В. Дехнич², М. В. Сухорукова²

¹ ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Цель. Определить *in vitro* активность нетилмицина и других антибактериальных препаратов в отношении потенциальных бактериальных возбудителей инфекций глаз, выделенных из клинического материала пациентов в различных регионах России.

Материал и методы. В исследование включены 200 изолятов *S. aureus* (100 — MRSA) и по 50 изолятов коагулазонегативных стафилококков, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae*, выделенных у амбулаторных и госпитализированных пациентов из 17 городов различных регионов РФ в 2010–2014 гг. Видовая идентификация проводилась с применением время-пролётной масс-спектрометрии. Определение чувствительности к антибиотикам и интерпретация результатов проводились методом серийных разведений в соответствии с рекомендациями EUCAST, v.4.1.

Результаты. В отношении метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* нетилмицин (чувствительность — 98%) по значениям МПК_{50/90} превосходил другие аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин) и уступал только респираторным хинолонам и фузидовой кислоте. Несмотря на то что по формальным критериям интерпретации все штаммы MRSA были устойчивы к нетилмицину (а также к гентамицину и тобрамицину), по значениям МПК_{50/90} и распределению МПК

нетилмицин превосходил большинство протестированных препаратов, за исключением котримоксазола, тигециклина и фузидовой кислоты. В отношении коагулазонегативных стафилококков нетилмицин (чувствительность — 96%) по значениям МПК_{50/90} являлся самым активным из протестированных препаратов. В отношении штаммов *Enterobacteriaceae* нетилмицин (чувствительность — 46%) по значениям МПК_{50/90} был сопоставим с другими протестированными аминогликозидами, а также с хинолонами, цефалоспоридами, ко-тримоксазолом и ингибиторозащищенными пенициллинами и уступал карбапенемам и тигециклину. В отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. нетилмицин (чувствительность — 50 и 76% соответственно) по значениям МПК_{50/90} превосходил другие аминогликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин) и уступал только полимиксину Е (колистину).

Заключение. Нетилмицин может быть рекомендован для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии, в особенности развившихся в стационаре, а также для топической периоперационной профилактики в офтальмологии на территории РФ.

Ключевые слова: нетилмицин, аминогликозиды, офтальмология, антибиотикорезистентность.

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич

Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Surveillance of Activity of Netilmicin in Comparison with Other Antimicrobials against Russian Ophthalmic Bacterial Isolates

D. Yu. Maychuk¹, A. V. Dekhnich², M. V. Sukhorukova²

¹ FGAU MNTK «Eye Microsurgery» Named Under S.N. Fedorov, Moscow, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Aim. To evaluate current susceptibility patterns of the potential ocular bacterial pathogens to netilmicin in comparison with other antimicrobials in Russia.

Material and Methods. Overall in the study were included 200 *S. aureus* strains (100 — MRSA), 50 — coagulase-negative staphylococci, 50 — *P. aeruginosa*, 50 — *Acinetobacter* spp., and 50 — *Enterobacteriaceae* strains, isolated from outpatients and inpatients located in 17 cities of different regions of Russia during 2010–2014. All strains were identified to the species level using MALDI-TOF mass-spectrometry. *Minimal inhibitory concentrations* (MICs) of netilmicin and other antimicrobials were determined by serial dilution method and interpreted according EUCAST criteria (v.4.1).

Results. Activity of netilmicin against methicillin-susceptible *S. aureus* strains (98% of isolates were susceptible to netilmicin) according to MIC_{50/90} values was superior compare to other aminoglycosides (gentamicin, tobramycin) and lower only if compared with respiratory quinolones and fusidic acid. In spite the fact that all MRSA isolates were formally resistant to netilmicin (as well as to gentamicin and tobramycin), according to MIC_{50/90}

values and MIC distributions netilmicin was superior to majority of antimicrobials tested with exception of tige-cycline, fusidic acid and co-trimoxazole. Against coagulase-negative staphylococci netilmicin (96% isolates susceptible) was the most in vitro active among all antimicrobials tested. According to MIC_{50/90} values, in vitro activity of netilmicin (46% isolates susceptible) against *Enterobacteriaceae* was comparable with the activity of other aminoglycosides, quinolones, cephalosporins, co-trimoxazole, and inhibitor-protected aminopenicillins. In vitro activity of netilmicin against *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. (50% and 76% susceptible isolates, respectively) was higher compare with other aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin), and with other antimicrobials tested except colistin.

Conclusion. Netilmicin might be considered as an option for the topical treatment of bacterial eye infections, especially nosocomial, as well as for topical prophylaxis in eye surgery.

Key words: netilmicin, aminoglycosides, ophthalmology, antimicrobial resistance.

Введение

Бактериальные поверхностные инфекции глаза являются показанием для назначения топической антибиотикотерапии, как с точки зрения эффективности (ввиду создания высоких концентраций препарата в месте локализации инфекции), так и в связи с минимализацией риска развития системных нежелательных реакций и селекции антибиотикорезистентности [1, 2].

Инфекции глаза, включая конъюнктивит и кератит, вызываются достаточно широким спектром грам(+) и грам(–) бактерий (табл. 1). И поскольку выделение и идентификация возбудителя инфекции в каждом конкретном случае занимают определенное время, для стартовой эмпирической терапии логичен выбор антибиотков широкого спектра, активных в отношении и грам(+), и грам(–) бактерий [1, 2].

В настоящее время проблема приобретенной антибиотикорезистентности актуальна для всех без исключения медицинских специальностей, включая и офтальмологию. Поэтому при выбо-

ре антибиотикотерапии также нужно учитывать не только спектр природной чувствительности к антибиотикам предполагаемых возбудителей, но и распространенность приобретенной антибиотикорезистентности. В идеале для этого необходимы локальные микробиологические данные. Для учета же глобальных тенденций антибиотикорезистентности и выработки общих подходов к выбору антибиотикотерапии необходимы данные многоцентровых национальных и международных исследований [4–6].

На настоящий момент не существует отдельных стандартов и рекомендаций для интерпретации результатов определения чувствительности изолятов, выделенных при инфекциях глаза, учитывающих особенности топической антибиотикотерапии. Поэтому обычно используются те же критерии, что и для системного применения антибиотиков, исходя из предположения, что при топической антибиотикотерапии создаются концентрации препаратов, как минимум не меньшие, чем концентрации препаратов в крови, достигающиеся при системной

Таблица 1. Этиология бактериальных инфекций глаза [3]

Микроорганизмы	Частота выделения микроорганизма среди культурально-положительных случаев бактериальных инфекций глаз, %		
	конъюнктивит и блефарит (n=1320)*	кератит (n=1395)*	эндофтальмит (n=518)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	33,5	27,3	10,5
Коагулазонегативные стафилококки	13,9	9,2	57,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17,5	5,7	н**
<i>Streptococcus</i> гр. viridans	н**	6,7	н**
<i>Streptococcus</i> spp.	н**	н**	19,5
Другие грам(+) бактерии	5,6	6,2	4,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	16,6	2,7	н**
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,3	н**	н**
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,5	4,1	н**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	н**	16,1	н**
Другие грам(-) бактерии	10,1	11,5	7,5

Примечание. * Соотношение частоты выделения грам(+) и грам(-) бактерий (%): 70/30 — при конъюнктивите и блефарите; 55/45 — при кератите; 92,5/7,5 — при эндофтальмите.

** Микроорганизм не выделялся, либо ввиду низкой частоты выделения отдельно не оценивался и вошел в раздел «другие грам(+)» или «другие грам(-)» бактерии.

антибиотикотерапии [7]. Однако нужно понимать, что при топическом применении антибиотиков обычно достигаются очень высокие пиковые концентрации, многократно превышающие таковые в крови при системном применении того же препарата. В то же время, остаточные концентрации, а также время превышения концентрации препарата в месте локализации инфекции над *минимальной подавляющей концентрацией* (МПК) в отношении возбудителя в течение интервала дозирования может быть меньше при топическом применении препарата. Из вышесказанного следуют несколько важных выводов. Во-первых, при топическом применении преимущество должны иметь препараты, воздействие которых на бактерии зависит не от времени экспозиции, а от концентрации (например, фторхинолоны и аминогликозиды, а не макролиды и тетрациклины). Во-вторых, вполне вероятно наличие клинического эффекта в отношении не только формально чувствительных, но и устойчивых штаммов при не экстремально высоких значениях МПК [8, 9]. В-третьих, нужно знать, насколько токсичны такие высокие пиковые концентрации препаратов для тканей глаза.

Если суммарно оценить все константные параметры имеющихся антибактериальных препаратов, начиная от природного спектра активности и типа активности и заканчивая токсичностью для тканей глаза, становится очевидно, что на сегодняшний день имеется две наиболее приемлемые группы антибиотиков для топической терапии инфекций

глаз — фторхинолоны и аминогликозиды. Причем внутри каждой из групп препараты различаются как по спектру активности, так и по частоте устойчивости к ним различных возбудителей. В этой связи интересно рассмотрение свойств не только суммарно каждой из групп препаратов, но и каждого препарата по отдельности.

В этом году для клинического применения при инфекциях глаз в России стала доступна форма для топического применения еще одного представителя группы аминогликозидов — нетилмицина. Данный препарат отличается как по природной активности, так и по потенциалу формирования устойчивости к нему по сравнению с уже давно применяющимися в российской офтальмологической практике препаратами этой группы — тобрамицином и гентамицином.

Цель исследования — определить *in vitro* активность нетилмицина и других антибактериальных препаратов в отношении коллекции потенциальных внебольничных и нозокомиальных бактериальных возбудителей инфекций глаз, выделенных из клинического материала пациентов в различных регионах России.

Материал и методы

В исследование включены изоляты бактериальных грамположительных и грамотрицательных аэробных возбудителей инфекций глаз, как внебольничных, так и нозокомиальных, выделенные у амбулаторных и госпитализированных пациентов

Таблица 2. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* (MSSA), n=100

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л			
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀
Гентамицин			22	69	8							1			99	1	1	0,5	0,5
Левифлоксацин	6	47	43	3		1									99	1	1	0,13	0,25
Моксифлоксацин	14	80	4	1		1									99	1	1	0,06	0,06
Нетилмицин	1	11	70	15	2	1									99	1	1	0,25	0,5
Оксациллин			18	45	23	14									100	0	0	0,5	2
Тетрациклин			5	60	18				1	10	6				83	17	17	0,5	32
Тобрамицин			6	32	57	2			1	1	1	1			97	3	3	0,5	0,5
Фузидин	14	78	6					1	1						98	2	2	0,06	0,06
Хлорамфеникол						2	5	83			8	2			90	10	10	8	8
Ципрофлоксацин	1	7	57	25	9				1						90	10	10	0,5	1
Эритромицин			61	33	1				1				4		95	5	5	0,25	0,5

Таблица 3. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), n=100

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л					
	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Гентамицин													11	41	24	24			100	128	512
Клиндамицин	1	27	1										2	2	1	66	29	71	512	512	
Ко-тримоксазол	53	15	24	3	3	2										100			0,06	0,25	
Левифлоксацин	1	3	2	2	2	3	52	17	20						8	3	89	4	16		
Линкомицин			2	20	5	2	20	5	1				1		71				512	512	
Линезолид			86	14												100			1	2	
Нетилмицин			31	35	15	15	3	1									100		4	16	
Тетрациклин			30	6			1		8	25	22	5	3		36	64	64	32	64		
Тигециклин			86	14											100			0,13	0,25		
Тобрамицин						2		26	40	9	21	2	2			100			16	64	
Фузидин	14	78	2					5	14						96	4	4	0,06	0,06		
Хлорамфеникол						4	3	1	46	13	10	5			19	81	81	64	128		
Ципрофлоксацин			4	16											8	25	3	16	128		
Эритромицин	4	16				5	3						72	25	3	72	512	512			

Таблица 4. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения коагулазонегативных стафилококков, n=50

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л					
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Гентамицин			6	30	36	8	8	4	8	4	8						80	20		0,25	16
Левифлоксацин			4	6	58	2	4	12	6	6							72	4	24	0,25	8
Моксифлоксацин		2	44	24	2	8	8	4	8								88	12		0,13	2
Нетилмицин	8	10	50	6	8	4	10	2	2								96	4		0,06	1
Оксациллин			10	24	20	14	4	6	10		12						54	46		0,25	32
Тетрациклин				2	12	34	10	12	6		6	10	6	2	2		58	12	30	1	64
Тобрамицин				64	6	6	6	6	2	10	2	2	2	2			76	24		0,13	8
Фузидовая кислота			7	16	28	6	2	4	1	2	19	10	3	2			41	59		0,25	32
Хлорамфеникол									22	38	2	4	20	14			22	38	40	8	128
Ципрофлоксацин				2	44	24	6	6	6	6	2	4	4	6			70	30		0,5	32
Эритромицин			4	16	36	10	4	4	4	4	6	6	6	2	2	16	66	34		0,25	512

из 17 городов различных регионов РФ в 2010–2014 гг. Коллекция исследованных изолятов включала следующий перечень штаммов: 1) 200 штаммов *S. aureus*, из которых 100 являлись метициллинорезистентными (MRSA); 2) 50 штаммов коагулазонегативных стафилококков; 3) 50 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*; 4) 50 штаммов *Acinetobacter* spp.; 5) 50 штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Все включенные в исследование штаммы были идентифицированы с применением время-пролётной масс-спектрометрии. После реидентификации штаммы хранили в криобирках, содержащих триптиказо-соевый бульон (bioMérieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70 °С, до момента тестирования.

Изучение чувствительности к антибиотикам проводилось путём определения МПК методом серийных разведений в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, v.4.1.) [10–12]. Контроль качества тестирования проводился при каждой постановке чувствительности с использованием референтных штаммов (*Escherichia coli* ATCC25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Staphylococcus aureus* ATCC29213).

Результаты

Результаты определения чувствительности включенных в исследование изолятов к нетилмицину и препаратам сравнения представлены в табл. 2–7.

В отношении метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* нетилмицин по *in vitro* активности превосходил другие аминокликозиды (гентамицин, тобрамицин) и по значениям МПК_{50/90} незначительно уступал только респираторным хинолонам и фузидовой кислоте. Согласно формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1) 98% метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* были чувствительны к нетилмицину.

Несмотря на то, что по формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1) все метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* были устойчивы к нетилмицину (а также к гентамицину и тобрамицину), по значениям МПК_{50/90} и распределению МПК нетилмицин превосходил другие аминокликозиды (гентамицин, тобрамицин), а также большинство протестированных препаратов, за исключением ко-три-

Таблица 5. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения представителей семейства *Enterobacteriaceae*, n=50

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям				МПК, мг/л					
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₅₀
	% штаммов																			
Амикацин						4	36	12	18	10	2				18	70	10	20	4	512
Амоксициллин/клав.						2	14	18	8	4	10	2	10	32		42	0	58	32	256
Ампициллин								6	4			8	12	70		10		90	256	256
Гентамицин				4	40	4	12	2			6		14	22		56	2	42	2	256
Доксициклин						4	30	12	14	10	16	10	2	2					8	64
Имипенем	58	20	10	8			4								100			0,06	0,5	
Ко-тримоксазол	24	14	8	2	2	2	2	4	4	4	6	22	18		50	50	50	2	256	
Полимиксин Е			6	28	56	8	8			2					98		2	1	1	
Левифлоксацин	8				10	2	8	14	6	12	8	4			46	2	52	4	64	
Меропенем	82	14	2		2	2									100			0,06	0,13	
Моксифлоксацин	13	8			2	8	6	8	8	10	21				37	2	61	4	64	
Нетилмицин			12	34	30	22	2		16	8	8	4	18		46		54	8	256	
Тигециклин					2	18	22	4		6	6	22	6	18		46	2	52	32	256
Тобрамицин						4				20	2	2	34		44		56	16	256	
Хлорамфеникол						4		12	28	20					48		52	16	256	
Цефепим	32	12	2	4		4					2	12	36	52	48		52	256	256	
Цефотаксим	24	16	4			4					6	32	40		48		52	256	256	
Цефокситин						6	32	40	12	4	4	4	2		46		52	8	16	
Цефтазидим			20	16	6	4	2		4	2	6	14	26		46	2	52	16	256	
Ципрофлоксацин	24	12	2			2	2	8	4	6	6	34			38		62	8	128	
Эртапенем	54	26	4	10	2	2	2	2	2	2	2	2			94	2	4	0,06	0,5	

Таблица 6. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, n=50

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л			
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
	% штаммов																		
Амикацин						2	22	14		8	4	16	32	2	38		62	64	256
Гентамицин						18	8	4		8	4	6	52		26		74	256	256
Имипенем						2	2	8		6	18	64			4	8	88	128	128
Колистин					18	42	36	4							96		4	2	4
Левифлоксацин		4	10	8		2	2	2	12	24	16	22			22	78	32	128	128
Меропенем	2	4	4	8		2	12	12	2	32	20	6		16	24	60	32	64	64
Моксифлоксацин			2		18	2	2	2	8	8	58							64	64
Нетилмицин					4	34	12		2			48			50	50	4	256	256
Цефепим					2	6	8	8	16	46	10	2	2		24	76	32	48	48
Цефтазидим				2	10	8	4	4	32	32	6	2			24	76	32	64	64
Ципрофлоксацин		8	12	2	2		6	4	38	12	16			22	2	76	32	128	128
Тобрамицин					28	2	6	8	2	4	2	4	44		36	64		32	256

Таблица 7. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения штаммов *Acinetobacter* spp., n=50

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л			
	0,03	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	12	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀
	% штаммов																		
Амикацин					2	4	2		4		10	16	16	46	8	4	88	256	512
Гентамицин				2	2		2	2	6		12	28	46		4		96	128	256
Имипенем					4	4	42		14	18		18			4	46	50	8	128
Полимиксин Е				4	66	30								100				1	2
Левифлоксацин	2	2			6	32		46	12						4		96	16	32
Меропенем	2	2		40	14	22		2	10	8				58	22	20	2	32	32
Моксифлоксацин			4	6	6	18	32	36	4									8	16
Нетилмицин				16	2	54	6	2	2	4		10		76		24	4	32	32
Тобрамицин		2	42	6	2	6	14	6	10	12	8	44		50		50	4	256	256
Цефепим					4			14	18	12	8							128	256
Цефогаксим						2		4		94								256	256
Цефтазидим					2	4		4	4	20	12	54						256	256
Ципрофлоксацин		4				2	2	4	20	26	44				4	96	64	128	128

моксазола, тигециклина и фузидовой кислоты (для местной терапии в офтальмологии из перечисленных препаратов применяется только фузидовая кислота).

В отношении протестированных штаммов коагулазонегативных стафилококков нетилмицин по *in vitro* активности превосходил другие аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин) и по значениям МПК_{50/90} являлся самым активным из протестированных препаратов. Согласно формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1) 96% протестированных штаммов коагулазонегативных стафилококков были чувствительны к нетилмицину.

По активности в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* нетилмицин был сопоставим с другими протестированными аминогликозидами, а также с хинолонами, цефалоспоридами, ко-тримоксазолом и ингибиторозащищенными пенициллинами. В целом, единственным классом антибиотиков, сохранявшим высокую активность в отношении практически всех протестированных штаммов, были карбапенемы. Предиктором нечувствительности к нетилмицину (так же как и к другим аминогликозидам и хинолонам) являлась продукция β -лактамаз расширенного спектра действия (то есть практически все штаммы, продуцирующие ESBL и устойчивые к цефалоспоридам III–IV поколения, были устойчивы и к аминогликозидам/фторхинолонам, и наоборот — штаммы, не продуцирующие ESBL и чувствительные к цефалоспоридам III–IV поколений, были также чувствительны к аминогликозидам/фторхинолонам).

В отношении *Pseudomonas aeruginosa* нетилмицин по *in vitro* активности превосходил другие аминогликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин) и по значениям МПК_{50/90} уступал только полимиксину Е (колистину). Согласно формальным критериям интерпретации 50% протестированных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* сохраняли чувствительность к нетилмицину.

По *in vitro* активности в отношении протестированных штаммов *Acinetobacter* spp. нетилмицин превосходил другие аминогликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин) и по значениям МПК_{50/90} уступал только колистину. Согласно формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1) 76% протестированных штаммов *Acinetobacter* spp. сохраняли чувствительность к нетилмицину.

Заключение

Как видно из результатов проведенного исследования, среди штаммов микроорганизмов – возбудителей инфекций глаз в РФ устойчивость существует ко всем классам антибактериальных препаратов (возбудители исключительно внебольничного конъюнктивита — *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, не являющиеся обычно проблемными с точки зрения антибиотикорезистентности, не тестировались ввиду низкой природной чувствительности к аминогликозидам). Вместе с тем, среди доступных для топического применения в офтальмологии антибиотиков нетилмицин показал наиболее универсальную *in vitro* активность в отношении включенных в исследование штаммов, включая нозокомиальные полирезистентные штаммы. В целом, опубликованные данные зарубежных исследований показывают схожие тенденции устойчивости [13, 14].

Учитывая полученные данные по *in vitro* активности нетилмицина в отношении штаммов, циркулирующих на территории РФ, а также наличие положительных результатов исследований клинической эффективности препарата [15–19] и экспериментальных данных по более низкой по сравнению с фторхинолонами токсичности для тканей глаза [20–22], можно заключить, что нетилмицин может быть рекомендован для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии, особенно развившихся в стационаре, а также для периоперационной профилактики в офтальмологии.

Литература

1. Leeming J.P. Treatment of ocular infections with topical antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:351-60.
2. Thanathane O., O'Brien T.P. Conjunctivitis: systematic approach to diagnosis and therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:141-8.
3. Kowalski R.P., Dhaliwal D.K. Expert Re Anti Infect Ther 2005; 3:131-9.
4. Chalita M.R., Hofling-Lima A.L., Paranhos A., Schor P., Belfort R. Shifting trends in *in vitro* antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:43-51.
5. Haas W., Pillar C.M., Torres M., Morris T.W., Sahm D.F. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:567-74 e563.
6. Morrissey I., Burnett R., Viljoen L., Robbins M. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other

- antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004; 49:109-14.
7. Kowalski R.P., Yates K.A., Romanowski E.G., Karenchak L.M., Mah F.S., Gordon Y.J. An ophthalmologist's guide to understanding antibiotic susceptibility and minimum inhibitory concentration data. *Ophthalmology* 2005; 112(11):1987.
 8. Kowalski R.P., Romanowski E.G., Mah F.S., Sasaki H., Fukuda M., Gordon Y.J. A comparison of moxifloxacin and levofloxacin topical prophylaxis in a fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit model. *Jpn. J. Ophthalmol.* 52(3), 211-16 (2008).
 9. Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Shanks RM, Gordon YJ. Topical levofloxacin 1.5% overcomes in vitro resistance in rabbit keratitis models. *Acta Ophthalmol.* 88(4), e120-e125 (2010).
 10. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» - Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
 11. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.
 12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 4.02014 (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
 13. Haas W., Pillar C.M., Torres M., Morris T.W., Sahm D.F. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:567-74.
 14. Blanco A.R., Sudano R.A., Spoto C.G., Papa V. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococci* clinical isolates to netilmicin and other antibiotics commonly used in ophthalmic therapy. *Curr Eye Res* 2013; 38:811-6.
 15. Papa V., Aragona P.; Scuderi A., et al. Treatment of Acute Bacterial Conjunctivitis With Topical Netilmicin. *Cornea* 2002; 21:43-7.
 16. Aslan O., Teberik K., Yucel M., Gur N., Karakoc A.E. Effect of topical netilmicin on the reduction of bacterial flora on the human conjunctiva. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18:512-6.
 17. Faraldi F., Papa V., Rasà D., Santoro D., Russo S. Netilmicin/dexamethasone fixed combination in the treatment of conjunctival inflammation. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1239-44.
 18. Milazzo G., Papa V., Carstocea B., e.a. Topical netilmicin compared with tobramycin in the treatment of external ocular infection. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37:243-8.
 19. Scuderi A.C., De Lazzari A., Miano F., Zola P. Residence time of netilmicin in tears. *Cornea* 2002; 21:48-50.
 20. Leonardi A., Papa V., Fregona I., et al. In vitro effects of fluoroquinolone and aminoglycoside antibiotics on human keratocytes. *Cornea* 2006; 25:85-90.
 21. Marino C., Paladino G.M., Scuderi A.C., et al. In vivo toxicity of netilmicin and ofloxacin on intact and mechanically damaged eyes of rabbit. *Cornea* 2005; 24:710-6.
 22. Sosa A.B., Epstein S.P., Asbell P.A. Evaluation of toxicity of commercial ophthalmic fluoroquinolone antibiotics as assessed on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *Cornea* 2008; 27:930-4.