

АМІНОГЛІКОЗИДИ В КЛІНІЦІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ: ВТРАЧЕНІ НАДІЇ ЧИ НЕВИКОРИСТАНІ МОЖЛИВОСТІ?

Резюме. *Актуальність.* Протягом наступних 10–15 років у клініках не очікується появи нових класів антибіотиків. Якщо ще врахувати, що дедалі частіше з'являються полірезистентні штами бактерій, то стане очевидним, що проблема вибору адекватної технології антибіотикотерапії має глобальний характер. **Матеріали та методи.** Нами обстежено 22 хворі (6 жінок та 16 чоловіків) із діагнозом «гострий панкреатит», які були госпіталізовані з 2012 по 2016 рік у Львівську обласну клінічну лікарню. Причинами гострого панкреатиту в 14 пацієнтів були жовчнокам'яна хвороба та мікролітіаз, у 4 хворих — зловживання алкоголем, а у 2 пацієнтів було діагностовано ідіопатичний панкреатит. Обстеження з метою верифікації діагнозу, тяжкості гострого панкреатиту (методичні рекомендації; Київ, 2005), із протоколами діагностики та лікування гострого панкреатиту (посібник для лікарів; Київ, 2007) та міжнародним керівництвом із лікування тяжкого сепсису і септичного шоку (2012). Верифікацію бактеріальних ускладнень проводили за допомогою бактеріологічних досліджень та визначення рівня прокальцитоніну. У разі інфекційних ускладнень здійснювали інтенсивну терапію, що передбачена протоколом лікування сепсису/тяжкого сепсису та токсико-септичного шоку, але останнім часом екстрапольована і на інших критичних хворих (*Surviving Sepsis Campaign — SSC-Guidelines*, версія 2012 року). Усім хворим під УЗ-контролем було проведено аспіраційну пункцію парапанкреатичних рідинних скупчень, з яких при бактеріальному дослідженні було виділено *E. coli* — 10⁴–10⁵ КУО та *Ps. aeruginosa* — 10⁵–10⁶ КУО. У 12 хворих (ретроспективна група) за умов появи бактеріальних ускладнень із метою стартової емпіричної антибактеріальної терапії використовували меропенем, 1 г 3 рази на добу, а у 10 хворих (проспективна група) — меропенем + тобраміцин, 5 мг/кг/24 год (одноразове введення). Ми враховували те, що ступінь активності аміноглікозидів залежить від їх одномоментно створеної концентрації в крові хворого (дозозалежний ефект) і для них є характерним постантибіотичний ефект. **Результати.** Тяжкість панкреатиту (4–5 балів за шкалою Ranson), стану хворих (22–24 бали за шкалою APACHE II) та поліорганної дисфункції (6–7 балів за шкалою SOFA) у пацієнтів обох груп була порівнянною. У хворих проспективної групи на 3–4-й день швидше регресували ознаки загальної відповіді на запалення, тяжкості стану та поліорганної дисфункції. У ретроспективній групі з 12 пацієнтів у 9 стан ускладнився виникненням нозокоміальної пневмонії, а в основній групі хворих вона була діагностована лише в 3 пацієнтів. **Висновки.** Таким чином, комбінація карбапенемів (меропенему) з аміноглікозидами (тобраміцином) чинить синергічну дію при лікуванні хворих із гнійно-септичними процесами, що зумовлені неферментуючими грамнегативними паличками (*Ps. aeruginosa*).

Ключові слова: панкреатит; аміноглікозиди; тобраміцин

Вступ

За даними багатьох авторів, упродовж наступних 10–15 років у клініках не очікується появи нових класів антибіотиків [4]. Якщо ще врахувати, що дедалі частіше з'являються полірезистентні штами бактерій, то стане очевидним, що проблема вибору

адекватної технології антибіотикотерапії має глобальний характер. Слід підкреслити, що причинами появи полірезистентних штамів бактерій є як нерациональне використання антибіотиків у клініках, так і використання антибіотиків у тваринництві та сільському господарстві.

Матеріали та методи

Нами обстежено 22 хворі (6 жінок та 16 чоловіків), які надійшли з 2012 по 2016 рік до Львівської обласної клінічної лікарні з діагнозом «гострий панкреатит». Причиною гострого панкреатиту в 14 пацієнтів були жовчнокам'яна хвороба та мікролітіаз, у 4 хворих — зловживання алкоголем, а у 2 пацієнтів було діагностовано ідіопатичний панкреатит.

Обстеження з метою верифікації діагнозу, тяжкості гострого панкреатиту та його лікування проводили згідно зі стандартами діагностики та лікування гострого панкреатиту (методичні рекомендації; Київ, 2005) [2], із протоколами діагностики та лікування гострого панкреатиту (посібник для лікарів; Київ, 2007) [1–3] та міжнародним керівництвом з лікування тяжкого сепсису і септичного шоку (2012) [7].

Верифікацію бактеріальних ускладнень проводили за допомогою бактеріологічних досліджень та визначення рівня прокальцитоніну [5, 6]. У разі інфекційних ускладнень проводили інтенсивну терапію, що передбачена протоколом лікування сепсису/тяжкого сепсису та токсико-септичного шоку, але останнім часом екстрапольована і на інших критичних хворих (Surviving Sepsis Campaign — SSC-Guidelines, версія 2012 року).

Усім хворим під УЗ-контролем було проведено аспіраційну пункцію парапанкреатичних рідинних скупчень, з яких при бактеріальному дослідженні було виділено *E. coli* — 10^4 – 10^5 КУО та *Ps. aeruginosa* — 10^5 – 10^6 КУО. У 12 хворих (ретроспективна група) за умови появи бактеріальних ускладнень з метою стартової емпіричної антибактеріальної терапії використовували меропенем, 1 г 3 рази на добу, а в 10 хворих (проспективна група) — меропенем + тобраміцин, 5 мг/кг/24 год (одноразове введення).

Тяжкість панкреатиту (4–5 балів за шкалою Ranson), стану хворих (22–24 бали за шкалою APACHE II) та поліорганної дисфункції (6–7 балів за шкалою SOFA) у пацієнтів обох груп була порівнянною.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих проспективної групи (комбінована антибактеріальна терапія: меропенем + аміноглікозид (тобраміцин) на 3–4-й день швидше регресували ознаки загальної відповіді на запалення, тяжкості стану та поліорганної дисфункції. У ретроспективній групі з 12 пацієнтів у 9 стан ускладнився

виникненням нозокоміальної пневмонії, а в основній групі хворих вона була діагностована лише в 3 пацієнтів.

Ера клінічного застосування аміноглікозидів (АМГ) починається в 1943 році, коли був відкритий стрептоміцин, унікальною властивістю якого була його активність щодо *Mycobacterium tuberculosis*.

Основною структурною одиницею аміноглікозидних антибіотиків є аміносахариди, що поєднані глікозидним зв'язком з агліконовим фрагментом — гексозою. Гексоза в молекулі стрептоміцину подана стрептидином, в інших аміноглікозидах — 2-дезоксид-Д-стрептаміном. Аміноглікозиди відрізняються також за кількістю аміноглікозидних радикалів — у неоміцину наявні три, а в канаміцину та гентаміцину два таких радикали.

Антибіотики даної групи є або метаболітами мікроорганізмів (*Streptomyces*, *Micromonospora*), або напівсинтетичними сполуками.

Аміноглікозидні антибіотики — це бактерицидні препарати, ефект яких залежить від їх концентрації в клітині бактерії (C_{max} /MIC). Їх біологічна активність визначається гідроксильними й аміновими групами аміновуглеводів, що можуть змінюватися чи блокуватися ферментами мікроорганізмів.

АМГ діють бактерицидно, порушуючи синтез білка в бактеріальних клітинах. Проникнення АМГ в клітину — це активний процес з участю дихальних хінонів. Проникаючи в клітини мікроорганізмів, аміноглікозиди порушують синтез білка двома шляхами — порушують ініціацію синтезу, поєднуючись із 30S субодиницею рибосоми, та порушують процес зчитування інформації з РНК, що призводить до передчасного закінчення трансляції та передчасного від'єднання рибосомного комплексу від ще не до кінця синтезованого білка. Крім цього, аміноглікозиди можуть викликати заміни в амінокислотній послідовності, що призводить до синтезу дефектних білків. На відміну від інших груп антибіотиків, що порушують синтез білка, аміноглікозиди діють бактерицидно. Імовірно, це пов'язано з тим, що в результаті порушення синтезу білка та утворення дефектних поліпептидів руйнується цитоплазматична мембрана та порушуються інші важливі функції клітини, що веде до її загибелі. Слід зазначити, що точний механізм дії АМГ дотепер не зовсім зрозумілий.

Ступінь активності АМГ залежить від їх концентрації в крові (дозозалежний ефект). Спектр антибактеріальної активності АМГ включає в себе широкий спектр мікроорганізмів (табл. 1).

Таблиця 1. Спектр антибактеріальної активності АМГ

| | |
|--|---|
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) Ентерококи (гентаміцин) Родина ентеробактерій: — <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> — <i>Enterobacter</i> spp. — <i>Serratia</i> spp. — <i>Proteus vulgaris</i> Неферментуючі грамнегативні палички: — <i>Ps. aeruginosa</i> — <i>Ac. baumannii</i> (тобраміцин) | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (стрептоміцин, канаміцин > амікацин) <i>M. avium</i> (амікацин) <i>Yersinia pestis</i> (стрептоміцин) <i>Francisella tularensis</i> (стрептоміцин, гентаміцин) <i>Brucella</i> spp. (стрептоміцин, гентаміцин) |
|--|---|

Низьку чутливість до АМГ мають стрептококи та анаероби. У них відсутні дихальні хінони, що робить неможливим надходження АМГ у клітину цих мікроорганізмів. До того ж деякі антибіотики цієї групи (гентаміцин) додають у мікробіологічні середовища для виділення *Str. pneumoniae*, щоб пригнітити ріст інших бактерій, зокрема грамнегативні. Тому призначення АМГ для лікування стрептококових інфекцій є абсолютно неоправданим.

Спектр активності АМГ подано в табл. 2.

Аміноглікозиди поділяються за часом введення в клінічну практику, а також за походженням антибіотика з культур мікроорганізмів. За поколіннями аміноглікозиди поділяються на чотири групи: I — стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин, II — гентаміцин, III — тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин, IV — ізепаміцин. За походженням аміноглікозиди можна поділити на дві групи. До похідних *Streptomyces* належать стрептоміцин, неоміцин, фраміцетин, паромоміцин, рібостаміцин, канаміцин, амікацин, арбекацин, беканаміцин, дібекацин, тобраміцин, спектиноміцин, гігроміцин В. До похідних *Micromonospora* належать гентаміцин, сизоміцин, нетилміцин, ізепаміцин, вердаміцин, астроміцин.

Більшість аміноглікозидів погано всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, тому застосовуються парентерально або місцево. Перорально можуть використовуватись неоміцин для деконтамінації кишки перед операцією та паромоміцин як антипротозойний препарат. При парентеральному застосуванні біодоступність антибіотиків досягає 100 %. Максимальна концентрація в крові досягається через 15 хв при внутрішньовенному введенні

та через 30 хв — при внутрішньом'язовому. Аміноглікозиди створюють високі концентрації в позаклітинній рідині, сироватці крові, асцитичній рідині, ексудаті абсцесів, перикардальній, плевральній та синовільній рідинах, лімфатичній системі, перитонеальній рідині, нирках, печінці, легенях. Низькі концентрації препаратів створюються в мокроті, бронхіальному секреті, жовчі. Аміноглікозиди погано проходять через гематоенцефалічний бар'єр, але при запаленні мозкових оболонок концентрація антибіотиків у спинномозковій рідині може підвищуватись. АМГ проникають через плацентарний бар'єр та виділяються в грудне молоко. Аміноглікозиди не метаболізуються в організмі, виводяться з організму з сечею в незміненому вигляді. Період напіввиведення препаратів становить 2–4 години, при нирковій недостатності цей час може зростати до 70 годин.

Активність АМГ значною мірою залежить від рН середовища (табл. 3).

Ураховуючи фармакокінетику та фармакодинаміку антибіотиків, їх поділили на так звані дозозалежні та часозалежні (табл. 4).

Для часозалежних антибіотиків фактором, що визначає їх клінічну ефективність, є термін, упродовж якого концентрація препарату в плазмі крові перевищує мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) для певного збудника. Клінічна ефективність дозозалежних антибіотиків визначається площею під фармакокінетичною кривою AUC_{24}/MIC (рис. 1).

Найчастіше користуються показником AUC_{24}/MIC , що становить відношення концентрації препарату з моменту його введення в організм людини упро-

Таблиця 2. Антибактеріальна активність АМГ

| Антибіотик | Стафілококи | Ентеробактерії | <i>Ps. aeruginosa</i> | <i>M. tuberculosis</i> |
|--------------|-------------|----------------|-----------------------|------------------------|
| Стрептоміцин | +++ | +++ | + | +++ |
| Неоміцин | +++ | +++ | + | ++ |
| Канаміцин | +++ | +++ | + | +++ |
| Гентаміцин | +++ | +++ | +++ | + |
| Тобраміцин | +++ | +++ | +++ | + |
| Нетилміцин | +++ | +++ | +++ | + |
| Амікацин | +++ | +++ | +++ | +++ |

Примітки: активність: «+» — низька; «++» — помірна; «+++» — виражена.

Таблиця 3. Активність антибіотиків залежно від рН

| Антибіотики | Активність залежно від показника рН | | |
|-------------------|-------------------------------------|-----|-----|
| | < | 6 | 7 |
| β-лактами | – | ++ | +++ |
| АМГ | – | + | +++ |
| Хлорамфенікол | – | + | +++ |
| Тетрацикліни | + | +++ | ++ |
| Рифампіцин | +++ | ++ | ++ |
| Еритроміцин | – | + | +++ |
| Фторхінолони (ФХ) | – | + | +++ |

довж 24 год до МПК. При тяжких інфекціях ця величина повинна бути вище 125, а при грамнегативних інфекціях — навіть до 500. Значення AUC_{24}/MIC вище 250 відповідає бактерицидному ефекту. Цього можна досягнути, використовуючи антибіотики з тривалим періодом напіввиведення у великих дозах (фторхінолони) або збільшуючи кратність введення (глікопептиди, тетрацикліни).

C_{max}/MIC — відношення пікової концентрації після болусного введення до МПК. Для АМГ, ФХ і метронідазолу цей показник має бути вище 10.

$T > MIC$ (%) — час, упродовж якого мінімальна концентрація є більшою від МПК. Цей показник треба максимально продовжити (бажано до 100 %) (β -лактами, лінезолід, еритроміцин, кліндаміцин, кларитроміцин, сульфаніламід) (табл. 5).

Багато антибіотиків мають так звані постантибіотичні ефекти. Під цим феноменом, що зазвичай досліджують *in vitro*, розуміють проміжок часу, упродовж якого пригнічується ріст бактерій після короткої експозиції антибіотика. Антибіотики, що діють на клітинну стінку бактерій (β -лактами, глікопептиди), мають постантибіотичний ефект на грамположитивні мікроорганізми, головним чином на стафілококи. Антибіотики, що порушують синтез білка в бактеріях (аміноглікозиди), мають виражений постантибіотичний ефект як на грамположитивні, так і на грамнегативні мікроорганізми. Постантибіотичний ефект АМГ *in vitro* до *Ps. aeruginosa* досягає 1–3 год, а до родини *Enterobacteriaceae* — до 2 год. Постантибіотичний ефект тим довший, чим більша вихідна концентрація антибіотика.

При введенні антибіотика в організм людини частина його дози зв'язується з білками. До джерела інфекції дифундує вільна (не зв'язана з білками) фракція антибіотика. Ступінь зв'язування антибіотика з білками достатньо різноманітний: найбільш високий він у цефтріаксону — 83–95 %, ертапе-

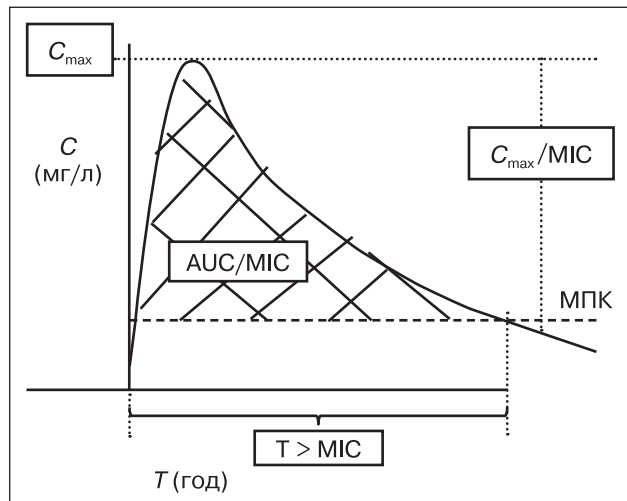


Рисунок 1. Фармакокінетика та фармакодинаміка антибіотиків

Примітки: *C* — концентрація антибіотика; *T* — час; МПК — мінімальна пригнічуюча концентрація (мг/л); *AUC* — площа під концентрацією антибіотика упродовж певного часу; C_{max} — максимальна концентрація антибіотика; $T > MIC$ — час, упродовж якого концентрація антибіотика перевищує МПК.

нему — 95 %, клоксациліну — 95–98 %, рифампіцину — 80 %. Мініально з білками зв'язуються меропенем — 2 %, АМГ і цефтазидим — до 10 %, метронідазол та амоксицилін — до 20 %, в інших антибіотичних препаратів — від 30 до 50 %. Вільна фракція антибіотика зростає при гіпоальбумінемії, але α -кислі протеази зв'язують більше антибіотик, ніж вивільняють альбумін.

Важливе значення має поєднання антибіотиків. Так, поєднання уреїдопеніцилінів з АМГ або карбапенемів (крім ертапенему) з АМГ посилює їх вплив на *Ps. aeruginosa*, а комбінація цефалоспоринів з АМГ має добрий вплив на *K. pneumoniae* і *Ps. aeruginosa*.

Таблиця 4. Фармакодинамічна класифікація антибіотиків

| Антибіотики | |
|--|------------------|
| Дозозалежні | Часозалежні |
| АМГ | β -лактами |
| Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин) | Еритроміцин |
| ФХ | Глікопептиди |
| Амфотерицин В | Кліндаміцин |
| Метронідазол | |
| Стрептограміни (хінупристин/дальфопристин) | |

Таблиця 5. Кореляція фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей з антибактеріальними ефектами антибіотиків

| Антибіотик | Оптимальні фармакокінетичні/фармакодинамічні показники |
|---|--|
| β -лактами, лінезолід, еритроміцин, кларитроміцин, лінкозамід | $T > MIC$ |
| АМГ, ФХ, метронідазол, даптоміцин, хінупристин/дальфопристин | C_{max}/MIC |
| ФХ, АМГ, азитроміцин, тетрациклін, глікопептиди, тигецеклін, лінезолід, хінупристин/дальфопристин | AUC_{24}/MIC |

Недоцільними є комбінації бактерицидних із бактериостатичними антибіотиками, препаратів, що мають одну точку прикладання (макроліди та лінкозаміди, оскільки вони інгібують біосинтез із білка на рівні рибосомних субодиноць 50S), потужних індукторів β -лактамаз (карбапенемів) з іншими β -лактамами (карбапенемів індукують продукування β -лактамаз, що руйнують β -лактаманне кільце інших антибіотиків, а самі залишаються до них стійкими) та антибіотиків, що мають спільну точку прикладання в межах пеніцилінзв'язуючого білка.

Висновки

Комбінація карбапенемів (меропенемів) з аміноглікозидами (тобраміцином) виявляє синергізм при лікуванні хворих із гнійно-септичними процесами, які зумовлені неферментуючими грамнегативними паличками (*Ps. aeruginosa*), що проявляється швидшим регресом ознак загальної відповіді на запалення, тяжкості стану та поліорганної дисфункції. У хворих із гострим панкреатитом, які отримували комбіновану антибактеріальну терапію (меропенем + тобраміцин), значно рідше виникала нозокоміальна пневмонія, що, зі свого боку, погіршує стан хворих і прогноз щодо ефективності лікування.

Отримано 05.10.2016 ■

Список літератури

1. *Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита: Пособие для врачей* / [Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Краснозоров В.Б., Курыгин А.А. и др.]. — Киев, 2007. — 12 с.
2. *Стандарти діагностики і лікування гострого панкреатиту: Методичні рекомендації* / [Коновалов С.П., Терлецький В.П., Роцін Г.Г. та ін.]. — Київ, 2005. — 27 с.
3. *Мальцева Л.О. Острые панкреатиты* / Мальцева Л.О., Кутувий О.Б., Кобеляцький Ю.Ю. — Дніпропетровськ: Лізунов Прес, 2014. — 192 с.
4. *Рыбицкий З. Антибиотикотерапия в проблематике госпитальных инфекций* / Рыбицкий З. — Люблин: Makmed, 2014. — 350 с.
5. *Шок при остром панкреатите: Пособие для врачей* / [Толстой А.Д., Павлов В.П., Захарова Е.В., Бекбауов С.А.]. — Киев, 2007. — 76 с.
6. *Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis* / Cruz-Santamaria D.M., Taxonera C., Giner M. // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* — 2012. — Vol. 3(3). — P. 60-70. — doi:10.4291/wjgp.v3.i3.60.
7. *Surviving Sepsis Campaign: international Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012* / Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D. [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 38(1). — P. 296-327. — doi: 10.1007/s00134-012-2769-8. Epub 2013, Jan 30.

Пидгирний Я.М.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

АМИНОГЛИКОЗИДЫ В КЛИНИКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: УТРАЧЕННЫЕ НАДЕЖДЫ ИЛИ НЕИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ?

Резюме. Актуальность. На протяжении последующих 10–15 лет в клиниках не ожидается появления новых классов антибиотиков. Если еще учитывать, что все чаще появляются полирезистентные штаммы микроорганизмов, то станет понятным, что проблема выбора адекватной технологии антибиотикотерапии имеет глобальный характер. **Материалы и методы.** Нами обследовано 22 больных (6 женщин и 16 мужчин) с диагнозом «острый панкреатит», которые были госпитализированы с 2012 по 2016 год во Львовскую областную клиническую больницу. Причиной острого панкреатита у 14 пациентов были желчнокаменная болезнь и микролитиаз, у 4 пациентов — злоупотребление алкоголем, а у 2 пациентов был диагностирован идиопатический панкреатит. Обследование с целью верификации диагноза, тяжести острого панкреатита и его лечения проводили согласно стандартам диагностики и лечения острого панкреатита (методические рекомендации; Киев, 2005), протоколам диагностики и лечения острого панкреатита (пособие для врачей; Киев, 2007) и международному руководству по лечению тяжелого сепсиса и септического шока (2012). Верификацию бактериальных осложнений осуществляли с помощью бактериологических исследований и определения уровня прокальцитонина. В случае инфекционных осложнений проводили интенсивную терапию, которая предусмотрена протоколом лечения сепсиса/тяжелого сепсиса и токсико-септического шока, но в последнее время экстраполирована на других критических больных (Surviving Sepsis Campaign — SSC-Guidelines, версия 2012 года). Всем больным под УЗ-контролем была выполнена

аспирационная пункция парапанкреатических жидкостных скоплений, из которых при бактериологическом исследовании были выделены *E. coli* — 10^4 – 10^5 КОЕ и *Ps. aeruginosa* — 10^5 – 10^6 КОЕ. У 12 больных (ретроспективная группа) с целью эмпирической стартовой антибактериальной терапии использовали меропенем, 1 г 3 раза в сутки, а у 10 больных (проспективная группа) — меропенем + тобрамицин, 5 мг/кг/24 часа (однократное введение). Мы учитывали то, что степень активности аминоглицозидов зависит от их одномоментно созданной концентрации в крови больного (дозозависимый эффект) и для них характерен постантибиотический эффект. **Результаты.** Тяжесть панкреатита (4–5 баллов по шкале Ranson), состояния больных (22–24 балла по шкале APACHE II) и полиорганной дисфункции (6–7 баллов по шкале SOFA) у пациентов двух групп была сопоставимой. У больных проспективной группы на 3–4 суток быстрее регрессировали показатели общего ответа организма на воспаление, тяжести состояния и полиорганной дисфункции. В ретроспективной группе из 12 больных у 9 состояние осложнилось возникновением нозокоміальной пневмонии, а в основной группе она была диагностирована только у 3 больных. **Выводы.** Таким образом, комбинация карбапенемов (меропенема) с аминоглицозидами (тобрамицином) оказывает синергическое действие при лечении больных с гнійно-септическими процессами, которые обусловлены неферментирующими грамотрицательными палочками (*Ps. aeruginosa*).

Ключевые слова: панкреатит; аминоглицозиды; тобрамицин

Ya.M. Pidgirnyy

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

AMINOGLYCOSIDES IN INTENSIVE THERAPY: LOST HOPES OR UNUSED OPPORTUNITIES?

Abstract. Background. Any new group of antibiotics is not forthcoming in the nearest 10–15 years. Taking into account increasingly multiple resistant strains of bacteria we'll also face the global problem of choosing the appropriate technology of antibiotic therapy. **Materials and methods.** We have studied 22 patients (6 women and 16 men) with acute pancreatitis. They all admitted to Lviv Regional Hospital from 2012 to 2014. Cholelithiasis was the reason of pancreatitis in 14 patients, alcohol abuse in 4 patients and 2 patients suffered from idiopathic pancreatitis. The patients were observed for acute pancreatitis, its severity verification according to the Standards for Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis (guidelines, Kyiv, 2005), Protocols for Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis (Guideline for doctors, Kyiv, 2007) and International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012. Bacterial complications were verified by bacteriological studies and procalcitonin determination. In case of infectious complications we've started intensive therapy according to the protocol of treatment of sepsis/severe sepsis and toxic-septic shock, but this therapy recently was also extrapolated on other critical patients (Surviving Sepsis Campaign, SSC-Guidelines, 2012). The aspiration puncture

of parapancreatic fluid was held to all of the patients under ultrasound control. The bacteriological investigation revealed *E. coli* 10^4 – 10^5 and *Ps. aeruginosa* 10^6 – 10^5 . Twelve patients (retrospective group) with bacterial complications used meropenem (1 g three times per 24 hours). Ten patients (prospective group) received meropenem + tobramycin 5 mg/kg/24h (single dose). We've took into consideration, that the level of aminoglycosides activity depends on their simultaneously created concentration in patients' blood (dose-dependent effect) and their post antibiotic effect. **Results.** Pancreatitis severity (4–5 points by Ranson scale), severity of patients' state (22–24 points by APACHE II) and multiple organ dysfunction (SOFA, 6–7 points) were comparable in both groups. The signs of SIRS and multiple organ dysfunction regressed 3–4 days earlier in prospective group. In retrospective group 9 patients of 12 had nosocomial pneumonia and in the basic group it was diagnosed only in 3 patients. **Conclusions.** As follows, combination of carbapenems (meropenem) and aminoglycosides (tobramycin) shows synergism in the treatment of the patients with purulent septic processes that are caused by non-fermentative gram negative bacilli (*Ps. aeruginosa*).

Keywords: acute pancreatitis; aminoglycosides; tobramycin