

ФГБОУ ВО ИВГМА МИНЗДРАВА РОССИИ

Кафедра госпитальной терапии

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Учебное пособие для студентов 5 и 6 курса

Иваново 2020

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Список сокращений, принятых в тексте

АГ - аминогликозид

АМО - амоксициллин

АМО/КК - амоксициллин/клавуланат

АМП - ампициллин

АСПен - антисинегнойный пенициллин (карбенициллин, пиперацин, азлоциллин)

ГП - гликопептиды

КК - клавуланат

ОКСЗ - оксазолидиноны

ПИП - пиперациллин

ПИП/ТАЗ - пиперациллин/тазобактам

СБ - сульбактам

ТАЗ - тазобактам

ТИК - тикарциллин

ТИК/КК - тикарциллин/клавуланат

ЦС - цефалоспорины (ЦС I, II, III, IV поколения цефалоспоринов)

в/в - внутривенно; **в/м** - внутримышечно; **вн.** - внутрь

AUC - площадь под фармакокинетической кривой

C_{max} - максимальные концентрации в крови

MR - метициллинрезистентный

MS - метициллинчувствительный

T_{1/2} - период полувыведения (время двукратного снижения концентрации в крови)

ВВЕДЕНИЕ

Широчайшее использование в фармакотерапии антибиотиков требует четких знаний основных эффектов антибиотиков и их рационального применения с учетом фармакодинамики, фармакокинетики, взаимодействия между собой и побочных эффектов в зависимости от возраста.

Антибиотики - химиотерапевтические средства, образуемые микроорганизмами или полученные из других природных источников, а также их производные и синтетические продукты, обладающие способностью избирательно подавлять в организме больного возбудителей заболеваний или задерживать развитие злокачественных опухолей.

По спектру антимикробного действия различают антибиотики активные в отношении грамположительных микроорганизмов (пенициллины, макролиды и др.), активные в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (аминогликозиды), антибиотики широкого спектра действия (левомицетин, тетрациклин), антибиотики с противогрибковым действием (в основном полиены).

В связи с широким применением антибиотиков появились устойчивые формы микроорганизмов, в особенности стафилококков. Штаммы с повышенной устойчивостью не теряют вирулентности и могут быть источником внутрибольничного заражения.

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

1) Выделение и идентификация возбудителя заболевания, изучение его антибиотикограммы.

2) Выбор наиболее активного и наименее токсичного препарата.

3) Определение оптимальных доз и методов введения на основе знания особенностей фармакокинетики антибиотика в организме больного для создания

терапевтических концентраций в крови, тканях и жидкостях организма, превышающих в 2-3 раза МПК для данного микроба-возбудителя.

4) Своевременное начало лечения и проведение курсов антибиотикотерапии необходимой продолжительности вплоть до стойкого закрепления терапевтического эффекта.

5) Знание особенностей проявлений и частоты побочных явлений, вызываемых антибиотиком, особенно в условиях нарушения его распределения в организме при некоторых патологических состояниях, например, почечно-печеночной недостаточности.

6) Комбинирование антибиотиков между собой и с другими препаратами с целью усиления антибактериального эффекта, улучшения их фармакокинетики и снижения частоты побочных явлений.

7) Рациональное применение иммуностимуляторов в комплексной антибактериальной терапии для активации иммунного ответа.

Антибиотики относятся к этиотропному лечению, поэтому выбор антибиотика или комбинации антибиотиков должен осуществляться строго по чувствительности и виду возбудителя, установленного на основании анализа клинической картины заболевания и результатов антибиотикограммы. Будущее химиотерапии - это не только новые эффективные антибиотики, но и возможность идентификации и определения чувствительности в течение минут или часов. В течение ВСЕГО курса лечения необходимо вводить антибиотик в режиме, обеспечивающим поддержание терапевтической концентрации его в тканях и жидкостях.

Рациональная антибиотикотерапия требует сочетания антибиотиков с веществами, стимулирующими и восстанавливающими защитные силы макроорганизма. Это коррекция пейзажа флоры кишечника - лактобактерин, энтерол, хилак и т.п., восстановление антиоксидантного гомеостаза клеток (β -каротин, витамины Е, С и т.д.), гармонизация макро- и микро-элементного состава организма.

В практике применения АБ не всегда, можно сразу ориентироваться на чувствительность возбудителя, так как бактериологический результат бывает известен лишь через 5-10 дней, врач обычно решает вопрос о выборе АБ согласно своему опыту и врачебной интуиции. Так, при заболевании, вызванном предположительно кокковой флорой, препаратом выбора являются бактерицидные АБ пенициллинового ряда, эффективные и наименее токсичные. Если картина заболевания укладывается в деструктивный процесс, т.е. можно предположить возбудителем золотистый стафилококк, выделяющий β -лактамазу (пеницилиназу), оправдано использование разрушающих β -лактамазу добавок к АБ, клавулановую кислоту, сульбактам и т.д. Менее эффективны устойчивые к β -лактамазе АБ оксациллин, карбенициллин и метициллин, а также препараты цефалоспоринового ряда II, III и IV-го поколения (кетоцеф, клафоран, цефпиром, цефтриаксон). Если флора, вызвавшая болезнь, неизвестна, и можно предположить различные варианты, более рациональным является применение АБ широкого спектра - ампициллина, цепорина, макролидов. Но надо учитывать и отрицательные моменты в применении АБ широкого спектра действия, в частности, подавление собственного бактериального фона с развитием дисбактериоза, угнетение иммунитета, аллергические реакции.

По типам антимикробного действия антибиотики делятся на бактерицидные (уничтожающие микробную клетку) и бактериостатические (подавляющие ее рост).

Бактерицидные делятся на 3 группы:

1. препараты, нарушающие синтез микробной стенки;
2. препараты, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны;

3. Ингибиторы ДНК-гиразы ключевого фермента синтеза ДНК ядра микроба.

Бактериостатические препараты подавляют синтез белки и нуклеиновых кислот микроба, лишая его способности к размножению. Назначение бактериостатического препарата достаточно при лечении лишь среднетяжелых форм большинства инфекций. При тяжелых заболеваниях, вызванных микроорганизмами с высокой вирулентностью когда защитные реакции ослаблены, препаратами выбора являются бактерицидные антибиотики. Исключением является бактериальный шок (например, менингококцемия) - тогда лучше начинать лечение с бактериостатического препарата, т.к. бактерицидный АБ может резко повысить токсемию в связи с массовой гибелью микробов.

Таблица 1

Классификация антибактериальных средств по механизму действия

Механизм действия	Препараты
Ингибиторы синтеза опорного белка клеточной стенки	Пенициллины Цефалоспорины Монобактамы Карбапенемы Бацитрацин Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин и др.) Циклосерин
Ингибиторы синтеза цитоплазматической мембраны	Фосфомицин Полимиксин Полиены
Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот	Рифампицин Нитрофураны Нитроимидазолы Фторхинолоны
Ингибиторы синтеза белка	Аминогликозиды Тетрациклины Левомецетин Эритромицин Клиндамицин Спектиномицин Мупироцин Фузидин
Модификаторы энергетического метаболизма	Сульфонамиды Триметопоим
<i>Макролиды-Азалиды*</i>	
<i>Левомецетин**</i>	
<i>Аминогликозиды**</i>	

* макролиды 1-ой генерации бактериостатично действуют на внеклеточные микроорганизмы и бактерицидны по отношению к внутриклеточным микробам, за исключением вирусов и микоплазм,

** антибиотики этих групп могут проявлять в малых и средних дозах бактериостатический эффект, в высоких дозах – бактерицидный.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

<i>Бета-лактамы</i>	
<i>Пенициллины</i>	
Природные пенициллины	Бензилпенициллин (пенициллин G) прокаинопенициллин (новокаиновая соль пенициллина G) бензатинпенициллин (бициллин) феноксиметилпенициллин (пенициллин V)
Пенициллины, резистентные к пенициллиназе	диклоксациллин клоксациллин оксациллин
Аминопенициллины	амоксициллин ампициллин
Карбоксипенициллины	карбенициллин тикарциллин
Уреидопенициллины	азлоциллин пиперациллин
<i>Цефалоспорины</i>	
Цефалоспорины I поколения	Цефазолин, цефалексин, цефаклор, цефадроксил.
Цефалоспорины II поколения	Цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефуроксим, цефуроксим аксетил.
Цефалоспорины III поколения	Цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтазидим, цефтибутен, цефподоксим проксетил.
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим
<i>Карбапенемы</i>	Имипенем, меропенем.
<i>Монобактамы</i>	Азтреонам
<i>Комбинированные препараты</i>	Амоксициллин/клавуланат тикарциллин/клавуланат ампициллин/сульбактам пиперациллин/тазобактам цефоперазон/сульбактам
Аминогликозиды	Амикацин, гентамицин, канамицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин.
Тетрациклины	Доксициклин, тетрациклин.
Макролиды	Азитромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, олеандомицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин.
Линкозамины	Клиндамицин, линкомицин.
Гликопептиды	Ванкомицин, тейкопланин.
Оксазолидинолы	Линезолид.

Рифамицины	Рифампицин.
Полимиксины	Полимиксин В, полимиксин Е (колистин).
Сульфаниламиды	
<i>Препараты короткого действия</i>	Сульфадимидин
<i>Препараты среднего действия</i>	Сульфадиметоксин, сульфаметоксазол.
<i>Препараты длительного действия</i>	Сульфален
Ингибиторы ДНК-гиразы	
<i>Хинолоны</i>	Налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота.
<i>Фторхинолоны</i>	Левифлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин.
Нитрофураны	Нитрофурантоин, фурагин, фуразолидон.
Нитромидазолы	Метронидазол, орнидазол, секнидазол, тинидазол.
Производные хиноксалина	Диоксидин, хиноксидин.
Сульфаниламиды с триметопримом	Ко-тримоксазол
Другие антимикробные препараты	Спектиномицин, фосфомицин, фузидиевая кислота, хлорамфеникол.
Противотуберкулезные средства	Изониазид, метаизид, парааминосалициловая кислота (ПАСК), пиразинамид, рифабутин, рифампицин, стрептомицин, фтивазид, циклосерин, этамбутол, этионамид.
Противогрибковые средства	Амфотерицин В, итраконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, ни статин, флуконазол, флуцитозин.
<i>П. Антивирусные препараты</i>	

Проблема-спутник химиотерапии – резистентность микроорганизмов. Оксфордские классики (Г.А. Абрахам и Э. Чейн) почти одновременно с получением очищенного пенициллина описали фермент его разрушающий - пенициллиназу. Тем самым была открыта новая страница в необъемной литературе по проблемам и механизмам устойчивости микроорганизмов. Нет сомнения, что этот процесс продолжится и будет служить мишенью для клинических дисциплин, микробиологов и создателей препаратов и в 21 веке.

Устойчивые штаммы микробов формируются в процессе антибиотикотерапии по двум вариантам:

1. Устойчивость, развивающаяся **быстро**, путем "**одноступенчатой мутаций**", после однократного или двукратного контакта с антибиотиками. Вариант характерен для стрептомицина, макролидов, линкомицина, рифампицина, новобиоцина.

2. Устойчивость, развивающаяся **медленно**, путем **многоступенчатых мутаций** по пенициллиновому типу - пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды III поколения, тетрациклины.

Генетические механизмы резистентности;

1. Хромосомные

2. Внехромосомные элементы

3. Интегроны (многокассетные "боеголовки" генов, кодирующие полирезистентность) В развитии резистентности к АБ имеет значение изменение свойств микроорганизмов: они начинают меньше сорбировать на своей мембране тот или иной АБ (например, из-за изменения пенициллинсвязывающих белков) или продуцировать большее количество

ферментов, например, β-лактамаз. β-лактамазы впервые были обнаружены у стафилококков. Помимо стафилококков, β-лактамазы синтезируются различными видами клебсиелл, протеев, бактероидов, кишечной палочки, гемофильной палочки, гонококками, менингококками.

Могут изменяться свойства особых липопротеинов – поринов в структуре клеточных мембран Гр- бактерий. Порины образуют каналы, через которые в норме проникают маленькие гидрофильные молекулы сахаров, нуклеотидов, аминокислот. Через эти же каналы проникают и многие АБ: β-лактамы АБ, левомецетин, тетрациклины, аминогликозиды, а также триметоприм, хинолоны. Изменение свойств поринов нарушает проникновение названных АБ в Гр- бактерии, которые становятся к ним нечувствительны. Существенное значение имеет также внехромосомный перенос резистентности к АБ от одного штамма микроорганизмов к другому с помощью эписом или плазмид.

Есть примеры микроорганизмов, устойчивых ко всем известным антибиотикам:

- MRSA,
- Ванкомицинрезистентные энтерококки,
- Полирезистентные микобактерии туберкулеза.

Таблица 2

Классификация антибиотиков по спектру действия

Антибиотики			
Узкого спектра, подавляющие		Широкого спектра, подавляющие	
Грамположительные и грамотрицательные кокки	Грамотрицательные бактерии	Грибы	Грамположительные и грамотрицательные кокки бактерии, риккетсии, хламидии. легионеллы
Пенициллины: бензилпенициллин, метициллин, оксациллин; Макролиды: эритромицин, олеандомицин; линкомицин, ристомицин, фузидин, ванкомицин, новобиоцин	Полимиксины	Нистатин Леворин Амфотерицин Амфоглюкамин Микогептин Гризеофульвин	Пенициллины: Ампициллин; Полусинтетические пенициллины с добавками против β-лактамаз Карбенициллин Уреидопенициллины Цефалоспорины Левомецетин Тетрациклины Аминогликозиды Фторхинолоны Азалиды Рифамицины

При лечении инфекционных заболеваний нередко возникает необходимость в комбинированной антибиотикотерапии. Различают 4 вида взаимодействия АБ:

1. Индифферентное действие, при котором комбинация дает эффект, равный действию одного из комбинированных антибиотиков.

2. Аддитивное действие - комбинация антибиотиков дает эффект, равный сумме действия каждого из них в отдельности.

3. Потенцированное действие - эффект совместимого применения двух препаратов превышает их суммарный эффект.

4. Антагонистическое действие - эффект антибиотиков, использованных в комбинации, ниже, чем эффект наиболее активного из них, взятого в отдельности.

Показания к комбинации антибиотиков

1. Ургентная патология (сепсис, септическое течение тяжелых заболеваний с невыясненной флорой).

2. Тяжелая патология, вызванная микробными ассоциациями.

3. Для преодоления устойчивости возбудителей к АБ.

4. Для подавления внутриклеточно расположенных микроорганизмов (стафилококков, микобактерии туберкулеза, бруцелл).

Используются различные пути введения: один АБ может быть дан внутрь, другой - внутримышечно. При тяжелом течении один АБ назначается обязательно внутривенно, другой внутримышечно. Каждый из АБ назначается при комбинации в полной дозе. Курс при комбинированном использовании АБ, ввиду более быстрого наступления эффекта и возможных побочных эффектов, не превышает 5-7 дней.

Предпосылкой для правильного подбора комбинаций антибиотиков являются представления о механизме их действия. Практически исключена вероятность антагонизма между двумя бактерицидными антибиотиками. Синергидный эффект двух бактерицидных антибиотиков возможен в случае их воздействия на разные звенья метаболизма микробной клетки. Примером такого сочетания является комбинация пенициллина, блокирующего синтез микробной стенки, с аминогликозидами, повреждающими функцию цитоплазматической мембраны.

Антибиотики бактериостатического действия, ингибиторы белкового синтеза (тетрациклины, макролиды 1-го поколения по отношению к внеклеточной инфекции и др.), лишая микробную клетку способности к делению, снижают эффективность бактерицидных антибиотиков - ингибиторов синтеза микробной стенки (пенициллины, цефалоспорины и др.). Противопоказана комбинация АБ с однотипным токсическим действием (2 аминогликозида).

В таблице 3 представлены варианты комбинаций антибиотиков с вероятным синергидным и антагонистическим действием.

Таблица 3

Комбинация антибиотиков

Синергизм, потенцирование, суммация		Антагонизм	
Пенициллины	Аминогликозиды + цефалоспорины		Левомецетин или макролиды
Пенициллины, не устойчивые к β-лактамазе	Пенициллины + устойчивые к β-лактамазе	Пенициллины или цефалоспорины	Тетрациклины или линкомицин
Цефалоспорины (кроме цефалорида)	+аминогликозиды	Два аминогликозида	Аминогликозиды

Макролиды	+тетрациклины макролиды	Цефалоридин	
Левомецетин	Полиеновые АБ или линкомицин		

Представляет интерес сочетанное назначение АБ с лизоцимом при стафилококковой и смешанной инфекции. Синергидная комбинация лизоцима с полимиксином М повышает антимикробную активность в 6-10 раз. Синергидный эффект имеет место также при комбинации ампициллина, цефопорина, мономицина, гентамицина с лизоцимом - в отношении патогенной кишечной флоры, в отношении стафилококка – ампициллина, линкомицина (в 18 раз), с метициллином в 24 раза.

Помимо антагонизма, обусловленного фармакодинамической несовместимостью, необходимо учитывать возможность фармацевтической (физико-химической) несовместимости антибиотиков между собой и другими медикаментами. Фармацевтически несовместимые препараты могут использоваться при комбинированной терапии, но не должны смешиваться в одном растворе при внутримышечном или внутривенном введении.

ОБЩАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИБИОТИКОВ

Основные пути введения АБ - пероральный, внутримышечный, внутривенный. Местные способы введения имеют подчиненное значение, некоторые из них (интратрахеальное и интрабронхиальное) утрачивают свое значение, признаны антифизиологичными. Аэрозольный путь введения АБ имеет существенные недостатки: из-за высоких алергизирующих свойств аэрозоли АБ способны вызвать тяжелые реакции у больных и персонала. Кроме того, местное их действие на очаг воспаления может быть ограничено в связи с нарушенной вентиляцией пораженного участка легкого.

Данные фармакокинетического исследования показали преимущество двукратного введения суточной дозы любых антибиотиков при парентеральном применении при бронхолегочной патологии, поскольку более эффективно создается терапевтическая концентрация антибиотиков в ткани легких, бронхиальном секрете. Значительно замедляется всасывание из подкожной клетчатки и мышц при гемодинамических расстройствах, нередко возрастающих при сердечной недостаточности и на фоне инфекционного токсикоза. В таких ситуациях предпочтительно в/в введение АБ. В ряде случаев, при тяжелых инфекциях необходимо поддерживать необходимую концентрацию препарата в плазме в течение суток, что достигается в/в капельным введением АБ, желательнее автоматическим шприцем (инфузомат, линомат).

Препараты, характеризующиеся хорошим всасыванием и быстрым выведением, для пролонгирования эффекта целесообразно назначать после еды (левомецетин, ампициллин, рифампицин). Натощак и за 1-2 часа до еды назначаются умеренно всасывающиеся препараты. АБ, оказывающие раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки, назначаются после еды независимо от активности их всасывания (тетрациклины).

Таблица

Всасывание антибиотиков при энтеральном введении

Хорошо всасываются (более 70%)	Удовлетворительно всасываются (30-50%)	Плохо всасываются (менее 30%)
Левомецетин	Оксациллин	Цефалоспорины (кроме цефалексина)
Ампициллин	Феноксиметилпенициллин	Стрептомицин

Метациклин	Эритромицин	Ванкомицин
Локсициклин	Олеандомицин	Аминогликозиды
Рифампицины	Тетрациклин	Полимиксины
Цефалексин	Окситетрациклин	Нистатин
Фузидин	Линкомицин	Леворин
Новобиоцин		

При поражениях бронхолегочного аппарата возможно эндобронхиальное или ингаляционное введение АБ. Эти способы особенно эффективны в комбинации с в/в или в/м введением АБ.

При выборе АБ существенную роль играет способность его проникать в пораженный орган и накапливаться там. Эта особенность в большей степени определяется свойствами препарата: так, линкомицин кумулируется в костной ткани, что служит основанием применения его при остеомиелите, тетрациклины, макролиды накапливаются в ткани легких, что обуславливает их эффективность при пневмониях. При инфекционном поражении желчевыводящей и мочевыделительной систем антимикробный эффект АБ зависит от его способности выделяться в неизменном виде с желчью (эритромицин), или мочой (аминогликозиды, метициллин).

Способность АБ накапливаться в повышенных концентрациях в определенных органах и тканях может создавать и опасность побочных реакций, обусловленных токсическим местным действием препарата, например, накопление аминогликозидов в ликворе среднего уха обуславливает ототоксический эффект.

Антимикробный эффект препаратов при мочевой инфекции существенно зависит от рН мочи. Для подкисления мочи можно использовать аскорбиновую кислоту, для подщелачивания - щелочные минеральные воды.

Сосудосуживающие и сосудорасширяющие средства способствуют соответственно замедлению и ускорению всасывания АБ из места инъекции. Повышению проницаемости гистогематических барьеров для АБ способствует комбинирование их с гиалуронидазой, трипсином и др. протеолитическими ферментами. Аскорбиновая кислота повышает концентрацию АБ в крови, а никотиновая кислота, кроме повышения концентрации, увеличивает и время циркуляции АБ. Лечение АБ должно осуществляться в комплексе с другими средствами: дезинтоксикацией для выведения продуктов распада микробов и токсинов, иммунной терапией, т.к. АБ подавляют иммунные силы организма. При стафилококковых заболеваниях назначаются антистафилококковые специфические препараты.

Для профилактики дисбактериоза на фоне АБ желателен прием лактобактерина, т.к. большинство антибиотиков не угнетает лактобациллы. Также возможно сочетанное назначение АБ с бактисубтилом. Через 3-7 дней после отмены АБ детям до 6 месяцев предпочтительно назначение бифидобактерина, тогда как бификол и колибактерин у детей этого возраста могут вызывать дисфункцию кишечника. Такое побочное действие АБ как диарея, вследствие дисбиоза хорошо купируется приемом энтерола.

При назначении массивных доз АБ бактерицидного действия возникает бактериолизис с высвобождением из разрушенных микробов огромного количества токсинов. Клинически это может проявиться внезапным резким ознобом, нарушением микроциркуляции, отеком мозга, острой почечной недостаточностью. При назначении ударных доз бактерицидных АБ организм защищают антигистаминными средствами (пипольфен, фенкарол, дипразин, супрастин и др.). Антибиотикотерапия требует от организма повышенных затрат витаминов, особенно не хватает витаминов, вырабатываемых микрофлорой кишечника, которую АБ угнетают (тиамина, рибофлавина, пиридоксина, фолиевой кислоты и витамина К). Особенно важен ри-

бофлавин, поддерживающий жизнедеятельность кишечной палочки.

ЭЛИМИНАЦИЯ АБ осуществляется путем почечной экскреции, внепочечной (преимущественно печеночной) экскреции и биотрансформации. У пожилых и старых больных элиминация АБ замедлена. Особой осторожности требует использование АБ, элиминирующихся почечным путем, при почечной недостаточности.

β-ЛАКТАМНЫЕ АБ (ПЕНИЦИЛЛИНЫ И ЦЕФАЛОСПОРИНЫ)

Открытие в 1928 г. Флемингом пенициллина произвело революцию в фармакотерапии инфекционных заболеваний. В настоящее время, кроме природных пенициллинов, в клинической практике используется широкий круг препаратов, получаемых биосинтетическим путем. Последние в свою очередь делятся на устойчивые к действию микробного фермента - пенициллиназы (β-лактамазы) и разрушающиеся этим ферментом (неустойчивые). Для АБ пенициллинового ряда характерны высокая антимикробная активность, относительно низкая токсичность и медленное развитие устойчивости. Пенициллины как природные, так и полусинтетические являются бактерицидными препаратами, подавляют синтез муреина - опорного полимера клеточной стенки.

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН используется в виде натриевой и калиевой солей. Разрушается в кислой среде, поэтому вводится парентерально. Бензилпенициллин высокоактивен к пневмококку, гемолитическому стрептококку группы А и к некоторым другим грамположительным микробам. Чувствительность к бензилпенициллину сохраняют и грамотрицательные кокки - гонококк и менингококк. Все грамотрицательные бактерии резистентны к антибиотику.

Примечание. Бензилпенициллин вводится в/в, в/м, эндолумбально, интратрахеально используется в составе глазных и ушных капель. Может применяться местно для орошения раневых поверхностей, внутривнутрибрюшинно - при нагноительных процессах в брюшной полости. Для в/в и эндолумбального введения может применяться только натриевая соль.

Бензилпенициллин, введенный в/в или в/м, в высоких концентрациях в незначительных количествах накапливается в легких, печени, почках, слизистых оболочках и медленно проникает в кости и в серозные полости. Через гематоэнцефалический барьер бензилпенициллин проникает только при использовании мегадоз (1-1,5 млн. ЕД/кг). Повышенная проницаемость ГЭБ у больных менингитом способствует проникновению АБ в спинномозговую жидкость и созданию достаточной концентрации (около 8 ЕД/мл). Основной экскреторный орган для бензилпенициллина - почки. Через них выделяется в неизменном виде 50-70% введенного препарата.

Побочные реакции при использовании пенициллина носят в основном аллергический характер, проявляясь в виде аллергических сыпей, отека Квинке, крапивницы. Наиболее грозными осложнениями являются генерализованные аллергические реакции (анафилактический шок, сывороточная болезнь, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона). Частота аллергических осложнений значительно выше у больных бронхиальной астмой- и другими аллергическими заболеваниями. Токсические реакции при использовании пенициллина и других представителей этой группы редки. Однако при использовании мегадоз может реализоваться антагонистический эффект по отношению к ГАМК (гаммааминомасляной кислоте), что приводит к повышению возбудимости ЦНС, вплоть до развития судорог.

К природным пенициллинам относятся новоциллин (новокаиновая соль бензилпенициллина), бициллин-1, бициллин-2, бициллин-5. Эти препараты по спектру антимикробного действия аналогичны бензилпенициллину, но в связи с замедленной растворимостью при в/м введении, медленно всасываясь, создают депо, из которого обеспечивают поступление препаратов в кровь и длительное поддержание в крови среднетерапевтических концентраций. Показанием для применения этих препаратов являются среднетяжелые, подостро текущие инфекции, а бициллины (экстенциллин) используются для профилактики рев-

матизма.

ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН - кислотоустойчивый препарат, который может всасываться в ЖКТ. Этот антибиотик может использоваться при лечении среднетяжелых инфекций, вызванных чувствительной к природным пенициллинам флоре. При тяжелых инфекциях препарат применяться не может, т.к. не создает в крови больного достаточных для бактерицидного действия концентраций.

ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВЫЕ АБ делятся на устойчивые к β -лактамазе микробы и разрушающиеся β -лактамазой

I группа - устойчивые (метициллин, оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин).

МЕТИЦИЛЛИН по спектру уступает пенициллину в действии на стрептококки и пневмококки. Устойчивость к β -лактамазе делает метициллин А Б, действующим на пенициллин-резистентные штаммы стафилококков. К сожалению, некоторые штаммы стафилококков выработали устойчивость к метициллину. Это внутрибольничные штаммы стафилококков. Поэтому при внутрибольничном инфицировании метициллин не оказывает должного эффекта. На метициллинорезистентные штаммы стафилококков не действуют даже цефалоспорины III поколения.

Фармакокинетика

Подвергается разрушению в кислой среде желудка, плохо всасывается в пищеварительном аппарате и поэтому применяется парентерально. При в/м введении максимальная концентрация антибиотика в крови создается через 30-60 мин. и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 3-4 ч. $t_{1/2} = 30-60$ мин. Кумулятивными свойствами не обладает. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В значительных концентрациях обнаруживается в плевральной, синовиальной жидкости. Проникновение препарата в перикардиальную жидкость недостаточно для проявления терапевтического эффекта. Плохо проходит через ГЭБ.

ОКСАЦИЛЛИН, КЛОКСАЦИЛЛИН и особенно **ДИКЛОКСАЦИЛЛИН** по эффективности превосходят метициллин. Препараты обладают антистафилококковым действием. Используются при устойчивости флоры к пенициллину, тетрациклину, левомецетину, эритромицину.

Фармакокинетика

Препараты кислотостабильны. поэтому существуют таблетированные формы. При приеме внутрь препараты быстро всасываются, создавая максимальную концентрацию в крови через 40-60 минут: при парентеральном введении максимальная концентрация в крови достигается через 15-30 минут. Препараты хорошо проникают в жидкости организма. В печень, почки, легкие, селезенку, сердечную мышцу проникают меньше. У кормящих матерей концентрация оксациллина в молоке через 6 час. после приема превышает концентрацию в крови, $t_{1/2}$ оксациллина 30 м»гн. Диклоксациллин имеет $t_{1/2}$ 3-7 час. Основным путем элиминации препаратов является почечная экскреция.

II группа - неустойчивые

АМПИЦИЛЛИН разрушается β -лактамазой стафилококков. Угнетает некоторые штаммы гемофильной, кишечной, коклюшной палочки, гонококк, менингококк. Активен в отношении грамположительных возбудителей:

пневмококков, стрептококков групп А и Б. Не действует на внутрибольничную флору - протей, синегнойную палочку, стафилококки, продуцирующие β -лактамазу.

Фармакокинетика

Препарат кислотоустойчив, имеет таблетированную форму, хорошо всасывается в ЖКТ. Внутри назначается при кишечных инфекциях, в остальных случаях назначается парентераль-

но. Препарат в неизменном виде выводится через почки, создавая в них высокие концентрации, что делает эффективным применение его при инфекциях мочевыделительной системы. Препарат хорошо проникает через ГЭБ, в СМЖ создает концентрацию до 95% от концентрации в ПК. $t_{1/2} = 0,5 - 4,1$ ч. Элиминирует путем канальцевой секреции и фильтрации в клубочках. Препарат не токсичен, но при пероральном введении может раздражать слизистую ЖКТ. что вызывает тошноту, рвоту, понос.

К нежелательным эффектам ампициллина при в/м введении от носится так называемая сыпь 7-го дня. Аллергическая макулезно-папулезная сыпь появляется на внутренней поверхности верхних и нижних конечностей. Возникновение сыпи связывают с реакцией на полимер ампициллина, содержащийся в растворе препарат. Сыпь проходит самостоятельно. Возможны и биологические осложнения - дисбактериоз.

Лекарственное взаимодействие: пробеницид, фенилбутазон, оксифенилбутазон и в меньшей степени ацетилсалициловая кислота, индометацин и сульфипиразон тормозят канальцевую секрецию пенициллинов, увеличивая период полувыведения и концентрацию амоксициллина в плазме. Бактерицидный эффект может уменьшаться при взаимодействии с некоторыми бактериостатическими препаратами, например, тетрациклинами, макролидами, хлорамфениколом. Возможно одновременное использование аминокликозидов (синергический эффект), при этом смешивание препаратов *in vitro* должно быть исключено из-за возможной инактивации аминокликозидов амоксициллином.

КАРБЕНИЦИЛЛИН по спектру действия подобен ампициллину. Важным достоинством препарата является его активность по отношению к синегнойной палочке, индолположительным штаммам протей. В сочетании с АГ карбенициллин дает высоко синергидную эффективную комбинацию.

Фармакокинетика. Препарат почти не всасывается из ЖКТ, поэтому пути его введения - внутримышечно и внутривенно. Концентрируется в основном в печени и почках. Выводится с желчью и мочой, $t_{1/2} = 1$ ч. Через ГЭБ проникает всего 4-10% карбенициллина, поэтому при менингитах его вводят в/в и эндолумбально. В плевральной жидкости концентрация карбенициллина достигает 50% от концентрации в ПК. При инфекциях дыхательных путей его можно назначать в аэрозоле.

Нежелательные эффекты: аллергическая сыпь, нарушение агрегации тромбоцитов с возможными геморрагиями. Динатриевая соль карбенициллина, за счет большого содержания натрия, может увеличить вывод калия из организма, вызывая гипокалиемию.

Таблетированная форма карбенициллина - фениловый эфир (син. карфециллин) хорошо всасывается из ЖКТ. Используется при кишечной инфекции, инфекциях мочевых путей.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

АМПИОКС (2 части - ампициллин и 1 часть - оксациллин). Синергидность действия обеспечивается за счет большого спектра действия и устойчивости к β -лактамазе стафилококка. Препарат может использоваться при смешанных инфекциях, но при внутрибольничной флоре (синегнойная палочка, протей) малоэффективен.

ПИОКЛОКС (карбенициллин+клоксациллин) имеет более широкий, чем ампиокс, спектр действия, может подавлять внутрибольничную инфекцию (кишечную палочку, протей, синегнойную палочку).

Нежелательные эффекты на комбинированные препараты пенициллинов те же, что и на пенициллиновые препараты.

АУГМЕНТИН (Амоксилав, Амоклавин, Клавоцин) комбинированный препарат, состоящий из амоксициллина и клавуланата калия. Его назначают при лечении отитов, синуситов, инфекций верхних и нижних дыхательных путей, кожи, мягких тканей, мочевыводящих путей. Больным с нарушением выделительной функцией почек требуется коррекция ре-

жима дозирования в зависимости от клиренса креатинина. При клиренсе креатинина больше 30 мл/мин уменьшения в дозировке не требуется, при низких показателях клиренса уменьшают дозу и кратность введения препарата. Диализ снижает концентрацию Аугментина в сыворотке крови, поэтому требуется дополнительное введение препарата во время и в конце диализа.

Побочное действие встречается редко и бывает, как правило, легким и преходящим. Если при пероральном приеме препарата появляются побочные эффекты со стороны ЖКТ (диспепсия, тошнота, рвота, диарея), то их выраженность можно уменьшить, принимая препарат в начале еды. Возможны нарушения функции печени, холестатическая желтуха. В отдельных случаях - псевдомембранозный колит, кандидоз, многоформная эритема, крапивница, отек Квинке. При наличии жизненных показаний возможно применение препарата во время беременности. В период лактации следы обнаруживаются в женском молоке.

УНАЗИН (Сультамициллин. Бетап) - представляет собой комбинацию сульбактама натрия и ампициллина натрия. Сульбактам необратимо подавляет большинство β -лактамаз, ответственных за устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином многих видов бактерий. Он обладает значительным антибактериальным действием на отдельные виды бактерий: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas ceracia*, нейссерии и бактероиды. Поскольку сульбактам связывается также с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, его назначение ведет к резкому возрастанию антибактериальной активности ампициллина. Таким образом, Уназин имеет двойной механизм антимикробного действия, благодаря чему достигается высокая бактериологическая и клиническая эффективность. Уназин для инъекций проникает в большинство тканей и жидкостей организма. Проникновение в мозг и спинномозговую жидкость умеренное, но при менингите оно резко возрастает. У больных с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) также следует увеличивать интервал между введениями. Побочные действия обусловлены наличием ампициллина, как правило, легкой или средней степени тяжести.

ТИМЕНТИН - комбинированный препарат, состоящий из тикарциллина (бактерицидный антибиотик из группы пенициллина) и клавуланата калия. Имеет широкий спектр антимикробного действия. Предназначен для парентерального введения (в/в). При почечной недостаточности доза препарата и кратность введения уменьшаются, Пробеницид замедляет выведение тикарциллина и повышает его концентрацию в крови. При передозировке Тиментина возможно повышение нервно - мышечной возбудимости и развитие судорог. Растворы Тиментина нельзя смешивать с растворами других препаратов.

ТАЗОЦИН (Зосин) - комбинированный антибактериальный препарат. Содержит пиперациллин и тазобактам. Активен в отношении Гр- бактерий : *E.coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Также активен в отношении Гр+ бактерий и анаэробных микроорганизмов. Препарат противопоказан, если в анамнезе имеются сведения об аллергических реакциях на применение пенициллинов и цефалоспоринов.

Больные с нейтропенией, а также с полирезистентностью к АБ, должны сразу получать АБ с ингибиторами β -лактамаз.

ТИЕНАМ (Примаксим) - комбинированный препарат, состоящий из имипенема и циластина натрия. Имипенем - это β -лактамный АБ широкого спектра действия с бактерицидным эффектом. Циластин натрия - специфический ингибитор фермента, осуществляющего метаболизм имипенема в почках и в результате этого значительно повышающий концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях.

При *в/м введении* препарата не рекомендуется использовать суточную дозу более

1,5г. При лечении гонорейного уретрита или цервицита препарат вводят однократно в дозе 500 мг.

У пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин Тиенам вводится в обычной дозировке (КК менее 20 мл/мин требует уменьшения дозы препарата и кратности введения).

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ (ЦС) - бактерицидные АБ, блокирующие синтез микробной стенки. Это препараты широкого спектра действия, устойчивые к стафилококковой β -лактамазе (особенно кетацеф и клафоран). Высокоактивны по отношению к стафилококкам, многим штаммам кишечной палочки, клостридиям, протеею. ЦС активнее полусинтетических пенициллинов при стафилококковой инфекции. Синергизм действия отмечается с аминогликозидами. Группа характеризуется относительно малой токсичностью. В последнее время у части микробов обнаружена способность синтезировать фермент цефалоспориразу, которая обусловила устойчивость к ЦС.

ЦС применяются при тяжелых бронхолегочных заболеваниях, сепсисе, септическом эндокардите, перитоните, остеомиелите, инфицированных ожогах и других процессах, вызванных чувствительной к ЦС флорой. Особенно показаны при стафилококковой и смешанной инфекции.

Выделяют 4 поколения ЦС:

ЦС-I цепорин

ЦС-II Цефуроксим (кетацеф, зинацеф)

Цефуроксим-акситил (Зиннат)

Цефаклор

ЦС-III (усилено против энтеробактерий)

Цефотаксим (клафоран)

Эпоцеллин

Цефобид

Цефтриаксон

Цефтазидим (фортум)

ЦС-IV Цефпиром (кеитен)

I поколение - цепорин (син. цефалоридин), цефалотин (кефлин), цефазолин (кефзол) - угнетают большинство стафилококков, в том числе устойчивых к бензилпенициллину. Если стафилококки устойчивы к метициллину, то и ЦС-1 тоже не эффективны. ЦС-1 подавляют большинство стрептококков, кишечную палочку (некоторые штаммы), клостридии, протей. ЦС-1 не действуют на пенициллин-резистентные пневмококки, "больничные" штаммы кишечной палочки и клостридии. Цепорин отличается высокой нефротоксичностью.

II поколение - цефалексин (цепорекс, кефлекс), цефуроксим (кетацеф), цефамандол (лекаиеф) - обладают еще более широким спектром действия на грамотрицательные бактерии, устойчивые к ЦС-1. Кроме того, ЦС-2 угнетают гемофильную палочку, гонококк, энтеробактерии и индолположительный протей. На полирезистентные "больничные" грамотрицательные бактерии и синегнойную палочку ЦС-2 не действуют.

III поколение - цефотаксим (клафоран), моксалактам, цефтриаксон - отличает большая эффективность по отношению к пиогенным стрептококкам, гемофильным бактериям, гонококку, менингококку, кишечной палочке, клебсиелле, сальмонеллам, шигеллам, некоторым штаммам синегнойной палочки. Цефтриаксон хорошо зарекомендовал себя в лечении тяжелых инфекций у новорожденных детей.

Отмечается синергидное действие ЦС-3+АГ-2 и ЦС-2+АГ-3 по отношению к энтеробактериям и синегнойной палочке, Но при комбинации ЦС и АГ необходимо учитывать возможную кумуляцию нефротоксического действия, особенно при заболеваниях почек, а также при совместном применении с диуретиками. ЦС не эффективны в отношении метициллин-резистентных золотистых стафилококков, фекальному стрептококку, листериям.

Фармакокинетика ЦС. Быстро всасываются, распределяются в различных органах и тканях. Максимальные концентрации создаются в почках, мышцах. ЦС проникают в кости, матку, яичники, элиминируются с мочой, проникают через плаценту. При использовании мегадоз проникают в ГЭБ.

ЦС вводят в/м и в/в; перорально применяется только цефалексин, обладающий минимальным среди ЦС раздражающим действием на слизистую ЖКТ. В СМЖ проникают ЦС-3. Цефалогин (кефлин) и ЦС-3 подвергаются дезацетилированию в печени. Клафоран в печени преобразуется в еще более активный по отношению к гемофильной палочке, кишечной палочке, гноеродным стрептококкам и гонококку метаболит. Кумуляция ЦС возможна при патологии почек.

Нежелательные эффекты ЦС

1. Болезненность в органах введения.
2. При приеме внутрь возможна тошнота и рвота.
3. У 5% детей на повторное введение ЦС возможна гиперчувствительность: эозинофилия, сыпи, лихорадка, анафилаксия.
4. При аллергии к пенициллинам возможна перекрестная аллергия к ЦС.
5. ЦС-1, особенно цеפורин, и ЦС-II нефротоксичны, могут вызывать интерстициальный нефрит аллергического характера.
6. ЦС-II и ЦС-III, и в меньшей степени Цефпиром (ЦС-IV) угнетают микрофлору кишечника, синтез витамина К, что может привести к геморрагическим проявлениям.
7. При применении ЦС-1 (цеפורина) возможно развитие нейтропении.
8. Развитие преходящего ухудшения слуха, особенно при наличии отита.
9. Антабусоподобный эффект при сочетании с алкоголем.

Противопоказания

1. Повышенная аллергическая чувствительность к ЦС.
2. Беременность.
3. Нарушение функции почек (за исключением ЦС-1 II, ЦС-IV).
4. Совместный прием с алкоголем

Характеристика отдельных препаратов

Среди ЦС наиболее перспективны цефалексин, кетоцеф, клафоран, цефтриаксон, цефпиром.

ЦЕФАЛЕКСИН (ЦС-2) - АБ, подавляющий грамположительные бактерии и стафилококки, продуцирующие β -лактамазу. Препарат почти полностью всасывается из ЖКТ, достигая максимальных концентраций в ПК через час после введения. Через ГЭБ не проникает. $T_{1/2} = 1$ ч. 90% препарата за 6 часов в неизменном виде выделяются почками, что обеспечило успех при лечении урологических инфекций. При почечной недостаточности есть опасность кумуляции АБ. и дозу его рекомендуют снизить.

Из побочных действий чаще всего отмечается диарея, тошнота, боли в желудке, аллергические реакции по типу экземы и крапивницы. Цефалексин может вызывать ложноположительную реакцию определения глюкозы в моче. Наряду с таблетированной формой по 250 и 500 мг у препарата есть очень удобная в педиатрии форма выпуска в микстуре (в 1 мл 50 мг) сладкого вкуса.

ЦЕФУРОКСИМ (син. кетацеф, ЦС-2) активен по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, продуцирующим β -лактамазу, в том числе к стафилококкам. Бактерициден вследствие нарушения синтеза микробной стенки. Не действует на штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, на стафилококки, устойчивые к метициллину. Из ЖКТ препарат не всасывается, поэтому назначается только парентерально. После внутримышечного введения максимальная концентрация создается через 35-45 минут, $t_{1/2} = 70$ мин. За сутки полностью элиминируется с мочой в неизменном виде. Кетоцеф проникает через ГЭБ при воспалении мозго-

вых оболочек.

Показания для назначения препарата широкие. Это инфекции дыхательных органов, инфицированные бронхоэктазы, бактериальная пневмония, абсцессы легких, инфекции уха, горла, носа (синусит, тонзиллит), инфекции мочевыводящих органов (острый и хронический пиелонефрит, асимптоматическая бактериурия), инфекции костей и суставов, септицемия, менингит. Препарат перспективен в действии на синегнойную палочку. Внутривенное назначение препарата не вызывает болезненности и флебитов. Яркий синергизм действия с АГ-2, АГ-3, при этом надо помнить, что эти препараты нельзя смешивать друг с другом в одном шприце.

КЛАФОРАН (син. цефотаксим, ЦС-3) - в отличие от других ЦС обладает высочайшей антибактериальной активностью. Уступает цефуроксиму в действии на золотистый стафилококк. Препарат отличается малой токсичностью и возможностью назначения детям, страдающим почечной недостаточностью. Препарат содержит натрий, что необходимо помнить при гипернатриемии, гиперальдостеронизме, при использовании на фоне диеты со снижением соли.

Из системных побочных эффектов при введении клафорана чаще возникают аллергические сыпи, кандидоз, возможна эозинофилия, повышение печеночных трансаминаз. При внутривенном введении возможно развитие флебита. Клафоран высокоэффективен при пневмококковой пневмонии, острых мочевых инфекциях, гонорее, менингите, перитоните, септицемии. Ввиду малой токсичности может применяться у новорожденных с кратностью введения препарата у них не более 3 раз в сутки, учитывая длительность выведения.

ЦЕФТРИАКСОН (ЦС-3) обладает высокой антимикробной активностью в отношении наиболее распространенных микроорганизмов, вызывающих тяжелые заболевания. Препарат назначается внутривенно в суточной дозе 2 г 1 раз в день. Максимальная концентрация достигается через 2 часа после введения. $T_{1/2} = 9,6 - 10,4$ ч. Особенностью препарата является его малая токсичность и сравнительно малое количество устойчивой флоры.

ЦЕФПИРОМ (ЦС-4) - цефотаксимподобный аминотиазолиновый антибиотик, имеющий более широкий спектр действия по сравнению с другими цефалоспоридами 3-го поколения (благодаря этому многие исследователи относят цефпиром к препаратам 4-го поколения). Цефпиром устойчив к действию β -лактамаз. Эффективен при инфекциях, вызванных грамотрицательной и грамположительной флорой. Широта спектра действия и высокая активность позволяют сравнить цефпиром с имипенемом. Цефпиром способен к накоплению в мокроте, слизистой оболочке бронхов и легочной паренхиме, что позволяет рекомендовать его для лечения тяжелых инфекций органов дыхания.

АЗТРЕОНАМ (Азактам) - первый синтетический моноциклический -лактам, бактерициден для многих Гр- бактерий. По отношению к Гр- бактериям эффективность Азтреонама сопоставима с эффективностью цефалоспоринов третьей генерации. После в/в или в/м введения концентрация препарата в плазме крови превышает МИК (минимальную ингибирующую концентрацию) для большинства Гр- бактерий. Из мышц препарат всасывается полностью, а из ЖКТ лишь 19% дозы. Хорошо проникает во все ткани. Выводится в основном с мочой в неизменном виде. Азтреонам эффективен при сепсисе новорожденных, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мягких тканей, менингите.

Многие авторы указывают на очень низкую токсичность Азтреонама. Хотя у взрослых описаны побочные эффекты: сыпь, тошнота, диарея, эозинофилия. Дисбактериоз кишечника после лечения **Азтреонамом** гораздо менее выражен, чем после лечения цефалоспоридами 3-го поколения. Вполне возможно, что при подозрении на сепсис в качестве начальной эмпирической терапии может использоваться комбинация Азтреонама с ампициллином, а не ампициллина с гентамицином, как сейчас принято, ибо Азтреонам не обладает ни ото-, ни нефротоксичностью. Применяют препарат при аллергии к пенициллинам и цефало-

спориам, однако есть сообщения о перекрестных реакциях, в частности, с цефтазидимом.

ФОСФОМИЦИН (Фосфоцин) - низкомолекулярный бактерицидный антибиотик, открытый в 1969 году. Механизм его действия хотя и напоминает механизм действия пенициллинов и цефалоспоринов, но все же имеет свои отличия (нарушает синтез компонентов пептидогликана за счет подавления синтеза УДФ-N-ацетилмурамовой кислоты из УДФ-M-ацетилглюкозамина). Отсюда возникает и целесообразность сочетания их назначения (фосфомицина и пенициллинов или цефалоспоринов). Фосфомицин - АБ широкого спектра действия, активный против стафилококков (в том числе и метициллинорезистентных), стрептококков, нейссерий, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, холеры; он менее активен в отношении индолпродуцирующих штаммов протей и клебсиеллы. Пенициллины в целом - его синергисты по отношению к Гр⁺ организмам, а некоторые из них (тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин), а также азтреонам - по отношению к синегнойной палочке. Фосфомицин хорошо проникает в ЦСЖ (сопоставимо с проникновением левомецетина), а потому его назначают при менингитах, сепсисе, вызванных кишечными палочками, стафилококками, серрациями. Фосфомицин хорошо проникает в костную ткань, а потому его применяют при лечении остеомиелитов. В желчи возникает достаточно высокая концентрация АБ (20-25 % от уровня в плазме крови), что обеспечивает положительный эффект фосфомицина при холецистите, а также при сальмонеллезе и энтеритах, вызванных *Helicobacter*. Выводится Фосфомицин (2/3 дозы) почками, поэтому он эффективен и при мочевых инфекциях. Фосфомицин не нарушает функцию почек и более того -предотвращает нефротоксичность аминогликозидов, что объясняют его стабилизирующим влиянием на мембраны лизосом.

Фосфомицин - нетоксичный АБ. Его применение лишь у очень небольшого числа больных сопровождается возникновением тошноты и диареи, исчезающих после отмены препарата.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ (АГ)

Препараты широкого спектра действия, бактерицидны по отношению к микобактериям туберкулеза, к синегнойной и кишечной палочке, клебсиеллам, протее, гонококку, стафилококкам, дифтерийной палочке, подавляют синтез белка микроорганизмов. Пневмококки и стрептококки устойчивы к АГ. Выделяют три поколения АГ.

АГ первого поколения - стрептомицин, мономицин, канамицин.

Стрептомицин используется только во фтизиатрии. Мономицин и неомицин парентерально не применяются ввиду высокой токсичности, иногда используются внутрь при несложных формах кишечных инфекций. Канамицин широко применим.

АГ второго поколения - гентамицин.

В отличие от первого поколения высокоактивен по отношению к синегнойной палочке. 1 и 2 поколения АГ -природные АБ.

АГ третьего поколения - тобрамицин, сизомицин, амикацин - полусинтетические АБ, еще активнее, чем гентамицин, подавляют синегнойную палочку, устойчивость к ним развивается реже.

Фармакокинетика

А Г кислотоустойчивы, при кишечной инфекции могут назначаться внутрь. АГ угнетают! кишечную флору и выводятся с калом. Всасываются у недоношенных и новорожденных детей, достигая высоких предтоксических концентраций в ПК. Вводят в/м и в/в: они быстро усваиваются, достигая максимальной концентрации в крови через 2 часа. Терапевтический уровень в крови сохраняется около 8 часов (у канамицина - 12 часов), что определяет режим введения АГ - 3 раза в сутки, а детям до 1 месяца - 2 раза. А Г хорошо проникает в очаг воспаления в острой фазе, хуже при подострых и хронических процессах; АГ. особенно гентамицин, хорошо проникают в СМЖ. Элиминация АГ осуществляется путем почечной фильтрации. При ослаблении фильтрационной функции дозу АГ рекомендуется умень-

шить. Почками АГ выводятся в неизменном, активном виде, что позволяет использовать их при инфекции мочевыводящей системы. АГ легко проходят через плаценту.

Нежелательные эффекты АГ

АГ - высокотоксичные АБ. Наиболее опасны следующие осложнения:

1. Ототоксическое - снижение остроты слуха, вплоть до необратимой глухоты (стрептомициновая трагедия), вследствие поражения VIII пары ЧМН. Могут появиться и вестибулярные расстройства. Способствует ототоксическим проявлениям острый отит, указание на отит в анамнезе; неврит слухового нерва; другие заболевания, сопровождающиеся ослаблением слуха; сочетание АГ с другими ототоксическими препаратами (два АГ, АГ+урегит, АГ+фуросемид), а также снижение фильтрационной функции почек при увеличении дозы и длительности курса АГ.

2. Нефротоксическое - как правило, обратимо. Это протеинурия и гематурия. Нефротоксические эффекты АГ потенцируются при совместном применении с нефротоксичными препаратами (метициллин, сульфаниламиды, фуросемид, урегит и др.).

3. Нервно-мышечный блок. АГ при в/м и в/в введении могут блокировать нервно-мышечную проводимость (у больных снижается тонус мышц, ухудшается острота зрения вследствие слабости мышц глазного яблока, в тяжелых случаях может развиваться синдром общей релаксации или паралича скелетной мускулатуры. Наиболее опасна остановка дыхания из-за прекращения деятельности дыхательной мускулатуры, особенно при введении в плевральную полость. Сочетание АГ с миорелаксантами (Н-холиноблокаторами: тубокурарин, дитилин и др.) потенцирует этот нежелательный эффект наркотическими веществами. Это особенно значимо при подготовке больного к операции. Развитию миорелаксирующего действия АГ препятствуют неостигмин и прозерин. Введение 10% хлористого кальция внутривенно при апноэ на фоне АГ является неотложным мероприятием.

4. Токсико-аллергические. Дисбактериоз, диспепсические реакции, кандидомикоз при приеме внутрь. АГ **противопоказаны** при нарушении функции почек, поражении слухового и вестибулярного аппарата, беременным и новорожденным. Применение АГ должно проводиться с учетом чувствительности, по принципу "**золотой пули**", **когда АГ должен "найти" свой микроб.** АГ рекомендуется назначать короткими курсами 5-7-10 дней. В отношении синегнойной палочки высокоэффективна комбинация АГ+карбенициллин. Синергидный эффект обеспечивают комбинации АГ+бензилпенициллин, АГ+цефалоспорины 2 и 3 поколения. Дозы, кратность и пути введения см. в приложении.

Характеристика отдельных препаратов:

1. Канамицин (АГ-1) отличается меньшей токсичностью среди АГ. Эффективен при туберкулезе, иногда при кишечных инфекциях, различных гнойных поражениях моносульфат канамицина используют местно, в аэрозолях внутрь; а дисульфат - внутримышечно, для промывания полости плевры, брюшины.

2. Мономицин (АГ-1) при отсутствии противопоказаний и при устойчивости флоры к другим АБ может использоваться для лечения колиэнтеритов, дизентерий (в том числе амебной), гнойно-воспалительных процессов брюшной полости, органов дыхания, кожи. Активен по отношению к простейшим: токсоплазмам, лейшманиям, дизентерийной амебе. Более токсичен, чем канамицин.

3. Неомицин (АГ-1) наиболее токсичный АБ, парентерально не применяется. Используется исключительно местно для лечения фурункулов, абсцессов, инфицированных ран. При распространенных поражениях кожи и слизистых возможно всасывание неомицина (особенно у детей раннего возраста) и развитие тяжелых токсических осложнений, требующих осторожности в применении.

4. Гентамицин (АГ-2) активен по отношению к стафилококку, кишечной, синегнойной палочке, к протее, бруцеллам, сальмонеллам, возбудителям туляремии, клебсиеллам. Вы-

сокоэффективен при гнойно-септических заболеваниях, перитоните, тяжелых пневмониях, гнойном плеврите, нагноении бронхоэктазов. Может проникать и накапливаться в бронхиальном секрете. Гентамицин показан при тяжелом пиелонефрите при отсутствии нарушений функций почек. Устойчивость к гентамицину сравнительно редка. Препарат используется в/в, в/м, в полости; местно и в ингаляциях. Проникает в СМЖ.

5. Тобрамицин (син. бруломицин), сизомицин (АГ-3) активнее АГ 1 и 2 поколений в отношении синегнойной палочки, тобрамицин в 2-4 раза активнее гентамицина и менее токсичен. Препараты высокоэффективны при сепсисе, вызванным золотистым стафилококком и кишечной палочкой; при синегнойном сепсисе наиболее активен тобрамицин.

6. Амикацин и нетилмецин (АГ-3) сходны по спектру действия с гентамицином, но гораздо лучше переносятся, что очень значимо в применении к детям. Амикацин эффективен в лечении инфекции, вызванных резистентными микроорганизмами, в том числе резистентными к другим АГ. В отличие от других АГ, амикацин устойчив к бактериальным энзимам и по-прежнему является незаменимым в терапии упорных и тяжелых острых инфекций. Амикацин хорошо проникает во все ткани, проходит через плаценту, диффундирует в плевральную и амниотическую жидкость. Особыми показаниями к назначению являются сепсис новорожденного, эндокардит и менингит. Амикацин растворяют 5-, 10-, 20%-м растворами глюкозы, физиологическим раствором, нельзя смешивать с другими лекарствами.

При назначении любых АГ необходим контроль:

1. Анализ мочи.
2. Функция почек.
3. Аудиометрия.

ЛЕВОМИЦЕТИН - АБ широкого спектра действия. Действует бактериостатически - тормозит синтез белка в стадии деления и покоя микробной клетки. Бактериостатичен к большинству грамположительных и грамотрицательных микробов, риккетсий, хламидий, спирохет. Проникая через ГЭБ, левомецетин способен вызывать бактерицидный эффект по отношению к палочкам инфлюэнции, пневмококкам, менингококкам, вызывающим менингит у детей раннего возраста. Хорошо проникает в очаги подострого и хронического воспаления, в серозные полости.

Эффективность левомецетина при борьбе с риккетсиозами и бруцеллезом обеспечивается способностью препарата проникать внутрь клетки. Препарат обладает противовирусной активностью к крупным вирусам трахомы, пситтакоза. К левомецетину резистентны простейшие (амебы, трихомонады), микобактерии туберкулеза, клостридии, синегнойная палочка, клебсиеллы, пиогенные стрептококки; кишечная палочка чувствительна в 30%, стафилококк - в 45% случаев.

Фармакокинетика. Левомецетин – слабое основание. Быстро всасывается при приеме внутрь. Имеет очень горький вкус, его эфиры - стеарат и пальмитат - менее горькие. Превращается в активную форму после воздействия ферментов поджелудочной железы и 12-перстной кишки. При внутривенном введении левомецетина сукцинат быстро создает активные концентрации во всех тканях и жидкостях, в СМЖ. Опасность кумуляции свободного (не связанного с глюкуронидами) левомецетина тем выше, чем меньше процесс глюкуронизации. Сочетание с индометацином, тетрациклином, морфином усиливает возможность интоксикации левомецетином.

Экскреция левомецетина осуществляется с мочой в виде неактивного глюкуронид-левомецетина, лишь 10% в виде активной формы. Почечная недостаточность значительно не влияет на почечный механизм экскреции левомецетина, тогда как поражение печени, желтуха требуют большой осторожности при назначении этого препарата.

ВИДЫ ИНТОКСИКАЦИИ ЛЕВОМИЦЕТИНОМ.

1. «Серый коллапс». Препарат угнетает окислительное фосфорилирование и синтез

АТФ в митохондриях клеток миокарда, что приводит к ослаблению сократимости сердечной мышцы. Развивается серый оттенок кожи, цианоз, гипотермия, вздутие живота, рвота, жидкий стул, сосудистая недостаточность, остановка сердца и дыхания. "Серый коллапс" возможен уже при концентрации левомицетина в ПК 35 мг/л. Летальность составляет 40%.

2. Нарушения гемопоэза могут быть в виде обратимых анемий, тромбоцитопении, лейкопении, восстановление в течение 10-12 дней, и необратимое - апластическая анемия.

3. Угнетение синтеза глюкокортикоидов вследствие накопления препарата в коре надпочечников.

4. Угнетение синтеза ферментов поджелудочной железой в связи с кумуляцией препарата.

5. Дисбактериоз.

Противопоказания: патология органов кроветворения, печени, почек, экземы, псориаз, беременность.

Показания для использования левомицетина ограничены:

- брюшной и сыпной тиф при устойчивости к менее токсичным АБ;
- заболевания, вызванные гемофильной палочкой:
- кишечный псориаз;
- бруцеллез;
- туляремия;
- тяжелые гнойные менингиты.

У детей предпочтительнее менее токсичный препарат левомицетина - сукцинат натрия.

СИНЕРГИДНЫЕ КОМБИНАЦИИ.

1. Левомицетин + ампициллин.
2. Левомицетин + β -лактамы АБ.
3. Левомицетин + полиены.
4. Левомицетин + налидиксовая кислота.

РИФАМПИЦМН (Р) (синоним рифадин) - АБ резерва широкого спектра действия, подавляет грамположительные и грамотрицательные кокки, бактерии, риккетсии, хламидии. Действует бактерицидно, предотвращает синтез нуклеиновых кислот и белка микробной клетки. Максимальную активность проявляет к стафилококку, стрептококку, менингококку, гонококку и микобактериям туберкулеза. Рифампицин - полусинтетический АБ. Его ценность для педиатрии обусловлена высокой активностью по отношению к устойчивым штаммам стафилококков, к микобактериям туберкулеза, к протее, клостридиям. Устойчивость к препарату по "стрептомициновому типу" развивается быстро. Поэтому препарат лучше применять комбинированно с другими препаратами. Против стафилококков - рифампицин + эритромицин; против сальмонелл - рифампицин + тетрациклин; против протее - рифампицин + триметоприм, рифампицин + бактрим; против грибов рода Кандида - рифампицин + амфотерицин В.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во все ткани и жидкости организма, создавая максимально высокие концентрации. В мокроте, плевре, костях, церебральной жидкости при менингите концентрация препарата достигает 80% от уровня ПК. $t_{1/2} = 1,5-4$ часа. Биотрансформируется в печени. При печеночной патологии препарат накапливается в организме. Элиминируется с мочой, проникает в мокроту, слезную жидкость, которые окрашивает в оранжево-красный цвет.

Нежелательные эффекты.

Аллергические сыпи, тошнота, рвота, поносы, угнетение иммунитета, гипокальцемия. Гепатомегалия с повышением уровня билирубина и активности трансаминаз возможна при патологии печени и при назначении высоких доз препарата. При длительном применении рифампицина у детей, больных туберкулезом, возможно развитие миопатии.

Не рекомендуется сочетание рифампицина с другими лекарственными препаратами, метаболизующимися в печени (фенобарбитал, дигитоксин и др.).

Препарат противопоказан при желтухе и аллергии к рифампицину. Для детей препарат выпускается в суспензии (в 5 мл 100 мг рифампицина).

Макролиды.

Один из видных специалистов в области антибиотикотерапии R. Wise писал: "Начало 70-х годов было временем применения аминогликозидов. Начало 80-х годов ознаменовалось внедрением пенициллиновых антибиотиков широкого спектра действия, в то время как конец 80-х годов это годы применения фторхинолоновых препаратов. Девяностые годы нашего столетия будут десятилетием применения макролидов".

МАКРОЛИДЫ (М) - эритромицин, олеандомицин, карбомицин. Бактериостатики - ингибиторы синтеза белка микробной клетки. М - препараты узкого спектра действия активны в отношении грамположительной кокковой флоры, пневмококков, устойчивых к пенициллину стафилококков, спирохет, дифтерийной палочки. Как и левомицетин, М обладают противовирусной активностью к крупным вирусам (трахомы). Почти не действуют на грамотрицательные бактерии и грибы. При наличии чувствительной флоры М успешно применяют при пневмонии, скарлатине, дифтерии, тонзиллите, отите, фурункулезе, заболеваниях мочевыводящих и желчевыводящих путей.

Бактериостатический эффект при применении М может быть достаточным только при нетяжелых заболеваниях и достаточной активности гуморального и клеточного иммунитета. К макролидам быстро вырабатывается устойчивость по "стрептомициновому" типу. При аллергических реакциях с другим А Б нередко развивается перекрестная аллергия. Синергидные комбинации:

М + тетрацилин, М + левомицетин, М + сульфаниламиды.

ЭРИТРОМИЦИН. Является основным М в педиатрии.

Фармакокинетика. Кислотостабильный АБ, применяемый внутрь до еды с заливанием водой или молоком, рН которого (6,4-6,8) близка к нейтральной.

Фруктовые и овощные соки, имея кислую среду от 2,2-2,6 (лимон) до 3,7-4,3 рН (слива, томат) при совместном приеме с эритромицином резко снижают его эффективность.

Эритромицин очень слабо проникает в материнское молоко при лечении кормящей женщины.

Эритромицин всасывается постепенно, максимальная концентрация в ПК наступает через 1,5-2 часа. Концентрация его в тканях организма различна. Высокие концентрации определяются в мышцах > в жидкости среднего уха (50% от ПК) > в плевральной > синовиальной > перитонеальной жидкости. В СМЖ проникают слабо при менингите. Элиминируется в активном виде, в основном желчью. Нарушение функции печени является противопоказанием для назначения эритромицина. Почками выводится при приеме внутрь 2-8%. при внутривенном введении - 12-15% активного эритромицина. Но даже этого количества достаточно для получения терапевтического эффекта при инфекциях мочевых путей при условии подщелачивания мочи у больного. Это достигается назначением "Боржоми", растительной диеты. При нарушении функции почек и внутримышечно, ввиду выраженной болезненности, Эритромицин не назначается. Ректально также не назначается из-за сильного местно-раздражающего действия. Для внутривенного введения используют эритромицина фосфат, который, к сожалению, тоже нередко вызывает болезненность по ходу вен и тромбофлебиты.

ОЛЕАНДОМИЦИН. Второй по значению АБ в группе макролидов (входит в состав олететрина: 1 часть олеандомицина, 2 части тетрацилина). Особенностью олеандомицина является сохранение у 70% больных чувствительности к нему флоры устойчивой к пенициллинам и к эритромицину.

Фармакокинетика. Препарат обладает менее выраженной, чем у эритромицина, проти-

вомикробной активностью. Лучше, чем Эритромицин, всасывается при приеме внутрь, быстрее эритромицина выводится. создает в моче и желчи более высокие концентрации. Как и Эритромицин, оказывает максимум действия в щелочной среде. При нарушении выделительной функции почек суточную дозу сокращают на 1/3.

Макролиды относятся к малотоксичным АБ, но у них есть нежелательные эффекты.

Отрицательные эффекты взаимодействия макролидов с другими препаратами:

- раздражение слизистых ЖКТ (рвота, понос);
- поражение печени при использовании больших доз;
- аллергические реакции (редко):
- флебиты;
- холестаза.

Применение макролидов в сочетании с сердечными гликозидами ведет к быстрому повышению концентрации сердечных гликозидов и крови до токсической в результате угнетения ими АБ микрофлоры толстого кишечника, которая защищает лактоновое кольцо сердечных гликозидов. При сочетании макролидов (олеандомицина, эритромицина, скомбинированного с тетрациклином - олететрина и др.) с эуфиллином дозу последнего уменьшают на 25%, так как макролиды замедляют биотрансформацию эуфиллина в печени и могут вызвать эуфиллиновую интоксикацию.

Макролиды второго поколения.

СПИРАМИЦИН (Ровамицин) отличается от старых макролидов тем, что не инактивируется при рН желудочного сока и хорошо всасывается из ЖКТ независимо от приема пищи. Он хорошо проникает во все ткани и жидкости организма, кроме мозга и ЦСЖ. Особенно хорошо он концентрируется в легких, скелетных мышцах, селезенке, почках, печени, костях. *В этих тканях высокая его концентрация сохраняется 2-3 дня после отмены препарата.* Интенсивнее Эритромицина проникает в легочные макрофаги (период полуэлиминации 4-70 часов). Период полуэлиминации из сыворотки (у взрослых) составляет 8 часов. *Препарат назначают внутрь и в/в.*, первая доза составляет 100 мг/кг, затем по 50 мг/кг 3 раза в сутки. В отличие от Эритромицина, он не индуцирует ферменты печени, не угнетает в ней активность цитохрома Р-450 и не нарушает метаболизм теофиллина и других лекарственных веществ.

АЗИТРОМИЦИН (Сумамед, Зитромакс) - производное эритромицина, синтезированное в 1983 году, отличается нечетным числом атомов углерода в кольце и наличием атома азота в его составе (класс азалидов). Препарат имеет большой объем распределения, хорошо проникает в большинство тканей (миндалины, легкие, жидкость придаточных пазух, предстательная железа, мочевыводящие пути), где концентрация может быть намного выше, чем в крови и обычно достигает 2-3 мкг / мл. Благодаря своему строению **азитромицин** свободно проникает через поры и способен накапливаться внутри клетки. **При внутриклеточном накоплении препарат становится бактерицидным!**

Дозирование: взрослым в первый день лечения назначают 0,5 г один раз в сутки, со 2-го по 5-ый день по 0,25 г один раз в сутки. При урогенитальных инфекциях назначают 1,0 г однократно. Детям старше 12 месяцев в первый день назначают 10 мг/кг массы тела, в последующие 4 дня 5 мг/кг один раз в сутки.

МАКРОПЕН - mideкамицина ацетат, также является несимметричным эритромицином, но более доступен по цене. Взрослым назначают по 0,4 г 3 раза в день. Детям назначают в суточной дозе 50 мг/кг массы тела в 3 приема при тяжелых и средней степени тяжести инфекциях.

РОКСИТРОМНИЦИН (Рулид, Рокситем) - устойчив к действию β-лактамаз, быстро всасывается и стабилен в кислой среде желудка. Препарат растворим в липидах и имеет низкую степень ионизации, что ведет к быстрому распределению его в тканях дыхательных путей

(особенно в легких), миндалин, предстательной железы, эндометрии, яичниках, почек и печени. Рокситромицин хорошо проникает внутрь клеток, особенно в полиморфно-ядерные лейкоциты и моноциты, стимулируя их фагоцитарную активность. Рокситромицин подавляет синтез интерлейкина-8 макрофагоподобными клетками. Препарат снижает экспрессию адгезинов комплекса MAC-1 на мембранах нейтрофилов, снижает цитозависимую индукцию гистидиндекарбоксилазы, что приводит к снижению уровня гистамина и соответственно, уменьшению воспалительной реакции. **Дозирование** : у взрослых по 100 мг 2 раза в день. Не рекомендуется прием Рулида на фоне эрготамина и его производных.

Отличие 2-го поколения макролидов от 1-го:

1. Не влияют на пропульсивную иннервацию серотониновых рецепторов ЖКТ.
2. Не имеют печеночного взаимодействия: отсутствует влияние на систему цитохрома P-450, не вызывают явлений холестаза.
3. Не кумулируются в ликворе внутреннего уха: не вызывают развитие глухоты.
4. Продолжительность курса антибиотикотерапии и кратность введения сокращаются.
5. Имеют больший объем распределения, расширенный спектр действия, эффект "исчезновения".

ТЕТРАЦИКЛИНЫ (тетрациклин, морфоциклин, вибрамицин, моноциклин). Это препараты широкого спектра действия, бактериостатики - действуют в стадии покоя и деления микробной клетки, тормозят синтез белка на рибосомах. Накапливаются в легких, плевральной полости, почках, печени, костях, проходят через плаценту попадают в молоко матери. Элиминируются с мочой и желчью. С ионами кальция, железа и других металлов образуют невсасывающиеся комплексы.

Нежелательные эффекты.

1. При в/м введении в местах инъекций часто возникают инфильтраты, в/в введение синтетических производных чревато тромбозом вен.
2. При использовании больших доз может быть увеличение печени, повышение билирубина и желтушность.
3. При приеме внутрь может вызываться раздражение слизистой ЖКТ (диспепсия, стоматиты, глоссит).
4. Уже после 4-7 дневного курса возможен дисбактериоз и суперинфекция резистентными к тетрациклину микроорганизмами: грибковые поражения слизистых, проктит, колит, вульвовагинит.
5. Жировая инфильтрация клеток печени с последующим снижением синтеза протромбина, метаболизма билирубина и азотистых шлаков, вплоть до развития острой печеночной недостаточности.
6. Способствует возникновению полигиповитаминоза и дистрофии.
7. Ложный менингизм вследствие возможного увеличения СМЖ.
8. Повышенная чувствительность кожи к УФО.

Противопоказания

1. Детям до 8 лет тетрациклины не назначаются (кумуляция их в костях приводит к замедлению роста, в зубной эмали - к кариесу и пигментации зубов).
2. Беременным женщинам (тератогенный эффект на плод).
3. Недопустимо использование тетрациклина с истекшим сроком годности (Синдром Фанкони: тошнота, рвота, токсикоз с эксикозом, альбуминурия, аминоацидурия).
4. Заболевания печени.

Показания

1. Инфекции нижнего отдела мочевыводящих путей. Назначают совместно с веществами, подщелачивающими мочу (жженая магнезия, растительная диета).
2. При пиелонефрите тетрациклины используют при неэффективности других антибио-

ТИКОВ.

3. Моноциклин, благодаря способности кумулироваться в слезах и слюне, назначают носителям менингококков.

4. Пневмония, абсцессы легких, остеомиелит с учетом чувствительности флоры.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Занимают первое место в мире по объему продажи. В 80-е годы нашего века модификация хинолонов, разработанных в 60-е годы (налидиксовая кислота, нитроксолин и др.), с включением в их молекулу атомов фтора привела к созданию целой группы антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и др.), высоко активных как против Гр+, так и (это особенно важно) против Гр- микробов, в частности ответственных за инфекционные процессы в органах мочевой системы и брюшной полости.

Классификация Фторхинолонов (1996)

Монофторхинолоны (1 атом фтора)

- ципрофлоксацин - *Сифлокс, Ципробай, Цифран, Ципролет, Квинтор*

- офлоксацин - *Таривид*

- пефлоксацин - *Абактал, Перши, Пефлацин*

- норфлоксацин,

- руфлоксацин* - 95% выводится с желчью

Дифторхинолоны (2 атома фтора дали эффект лонгации)

- ломефлоксацин

- спарфлоксацин* (золотой стандарт 1996 - сверхширокий спектр, включая Гр+ кокки и микобактерии)

Трифторхинолоны (3 атома фтора обеспечили высокую активность против анаэробов)

- флефлоксацин

- тосуфлоксацин* (анемия, эозинофилия)

- темафлоксацин**

Атом фтора, введенный в состав АБ обеспечивает больший объем распределения, внутриклеточное проникновение и накопление препарата, более широкий спектр действия. Фторхинолоны активны в щелочной среде, нестойки к УФО, действуют при β -лактамазах, устойчивы к метаболизму.

Побочные эффекты связаны с применением высоких доз

1. Парадоксальный эффект - при увеличении дозы наблюдается снижение бактерицидности АБ.

2. Анемия.

3. Снижение массы тела.

4. Снижение активности щелочной фосфатазы.

5. Помутнение хрусталика.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН - с осторожностью назначают препарат пациентам пожилого возраста, больным с атеросклерозом сосудов головного мозга, нарушением мозгового кровообращения, эпилепсией, судорожным синдромом неустановленной этиологии, с выраженными нарушениями функции почек. Во время лечения препаратом пациенты должны получать достаточное количество жидкости (одно из возможных побочных действий препарата - кристаллурия). Ципрофлоксацин может вызвать снижение реакционной способности (особенно при одновременном приеме с алкоголем). В случае упорной диареи необходима отмена препарата. Одновременный прием антацидов, содержащих гидрооксид алюминия, или магния, может вызвать снижение всасывания ципрофлоксацина, поэтому интервал между приемом этих препаратов должен быть не менее 4 часов. Одновременный прием высоких доз ципрофлоксацина и теofilлина может привести к повышению концентрации теofilлина в

плазме. При одновременном в/в введении ципрофлоксацина и барбитуратов необходим контроль ЧСС, АД, показателей ЭКГ (может быть тахикардия, нарушения сердечного ритма, артериальная гипотония). В процессе лечения необходим контроль концентрации в крови мочевины, креатинина, печеночных трансаминаз. Раствор ципрофлоксацина для в/в введения нельзя смешивать с растворами с рН более 7.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Антибиотик	пневмококк	стрептококк	стафилококк	микоплазма	эшерихия	протей	Гемофильная п.	легионелла	Синегнойная п.	хламидия	пневмоциста	клостридия	грибы
Пенициллин	+	+	0	0	+/-	0	0	0	0	0	0	+	0
Ампициллин	+	+	0	0	+/-	0	+/-	0	0	0	0	+	0
Амоксициллин	+	+	0	0	+/-	0	+/-	0	0	0	0	+	0
Карбенициллин	+	+	+	0	+/-	+	+/-	0	+	0	0	+	0
Мезлоциллин	+	+	0	0	+	+	+/-	0	+	0	0	+	0
Имипинем	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0
Цфазолин	+	+	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0
Цфобид	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0
Клафоран	+	+	+	0	+	+	+	0	+/-	0	0	+	0
Роцефин	+	+	+	0	+	+	+	0	+/-	0	0	+	0
Гентамицин	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0
Тобрамицин	-	-	+/-	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0
Эритромицин	+	+	+/-	+	0	0	+/-	+	0	+	0	+/-	0
Левомецетин	+	+	+/-	+	+	+/-	+	0	0	+	0	+	0
Ванкомицин	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
Ципрофлоксацин	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+/-	0
Офлоксацин	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+/-	+	0	+/-	0
Триметоприм	+	+	+/-	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0
Амфотерицин -В	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Кетоконазол	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Флуцитозин	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Дифлюкан	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОНИКНОВЕНИЕ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Достижение терапевтических концентраций в СМЖ

При применении в обычных дозах	При применении в максимальных дозах	Маловероятно
Изониазид Кетоконазол Ко-тримоксазол Метронидазол Рифампицин Сульфаниламиды Флуконазол Флуцитозин Хлорамфеникол Циклосерин Этамбутол Этионамид	Азтреонам Ванкомицин Доксициклин Имипенем Линезолид Меропенем Пенициллины Фторхинолоны Цефалоспорины 11-IV	Аминогликозиды Амфотерицин В Итраконазол Клиндамицин Линкомицин Полимиксин Тейкопланин Фузидиевая кислота Цефалоспорины 1

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Противопоказаны	Применяются с осторожностью	Применение безопасно
Гризеофульвин Изониазид Клиндамицин Ко-тримоксазол Метронидазол Нитрофурантоин Сульфаниламиды (последний триместр) Фторхинолоны Фуразолидон Хлорамфеникол Эритромицин эстолат	Азтреонам Аминогликозиды Амфотерицин Б Ванкомицин Кетоконазол Миконазол Пиразинамид Рифампицин Триметоприм Флуконазол Циклосерин Этамбутол Этионамид	Карбапенемы Макролиды (кроме Эритромицин эстолата) ПАСК Пенициллины Цефалоспорины

ВЫВЕДЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Преимущественно почками	Преимущественно с желчью или метаболизируют в печени
Азтреонам Аминогликозиды Ванкомицин Имипенем Кетоконазол Линезолид Меропенем Нитрофураны Пенициллины Полимиксин Спектиномицин	Доксициклин Итраконазол Клиндамицин Линкомицин Макролиды Метронидазол Миконазол Пефлоксацин Рифампицин Сульфаниламиды Фузидиевая кислота

Тейкопланин Тетрациклины (кроме доксициклина) Триметоприм Флуконазол Флуцитозин Фосфомицин Фторхинолоны (кроме пефлоксацина) Цефалоспорины (кроме цефоперазона)	Хлорамфеникол Цефоперазон
--	------------------------------

ПРИМЕНЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНИ

Безопасное применение	Применение возможно после корректировки дозы	Применение нежелательно
Аминогликозиды Амоксициллин Ампициллин Бензилпенициллин Имипенем Левифлоксацин Меропенем Норфлоксацин Офлоксацин Цефалексин Цефокситин Цефуроксим Цефтриаксон Цефотаксим Цефтазидим	Азлоциллин Азтреонам Ванкомицин Мезлоциллин Моксифлоксацин Оксациллин Пиперациллин Тетрациклин Флуклоксациллин Флуконазол Фузидиевая кислота Ципрофлоксацин	Азитромицин Амфотерицин Б Гризеофульвин Доксициклин Изониазид Итраконазол Кетоконазол Кларитромицин Клиндамицин Ко-тримоксазол Метронидазол Миконазол Нитрофурантоин Пефлоксацин Пиразинамид Протионамид Рифампицин Рокситромицин Спирамицин Сульфаниламиды Хлорамфеникол Цефоперазон Эритромицин

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Дозирование у больных с выраженной почечной недостаточностью

(клиренс креатинина < 10 мл/мин)

Препарат	Максимальная разовая доза, г	Интервал между дозами, ч
Азитромицин	Обычная доза	24
Азлоциллин	3	12
Азтреонам	1	24
Амикацин	0,125	24-36
Амоксициллин	0,250	12

Ампициллин	0,5	12
Ванкомицин	0,1	24
Гентамицин	0,02	24
Доксициклин	Обычная доза	24
Имипенем	0,5	12
Канамицин	Не рекомендуется	-
Карбенициллин	2	8
Кларитромицин	0,25	12
Кпиндамицин	Обычная доза	8
Левофлоксацин	0,25	24
Линкомицин	1	12
Линезолид	0,6	24
Ломефлоксацин	0,4	48
Мезлоциллин	3	12
Меропенем	0,5	12
Метронидазол	0,5	12
Моксифлоксацин	Обычная доза	24
Налидиксовая кислота	2	24
Нетилмицин	0,003	24
Нитрофурантоин	Не рекомендуется	-
Норфлоксацин	0,4	24
Оксациллин	2	6
Офлоксацин	0,1	12
Пенициллин	3 млн ЕД	12
Пефлоксацин	Обычная доза	12
Пипемидиевая кислота	0,4	24
Пиперациллин	3	12
Пиразинамид	20 мг/кг	24
Рокситромицин	Обычная доза	12
Спирамицин	Обычная доза	12
Стрептомицин	7,5 мг/кг	72-96
Сульфаниламиды	50 % обычной дозы	12-24
Ко-тримоксазол	Не рекомендуется	-
Тетрациклин	Не рекомендуется	-
Тобрамицин	0,02	24
Феноксиметилпенициллин	0,25	6
Флуконазол	0,1	24
Флуцитозин	0,0375	2-6 дней
Фузидиевая кислота	Обычная доза	12
Хлорамфеникол	Обычная доза	8
Цефадроксил	0,5	36
Цефазолин	0,5	24
Цефаклор	Обычная доза	8

Цефалексин	0,5	24
Цефамандол	1	12
Цефепим	1	24
Цефметазол	2	48
Цефоперазон	Обычная доза	12
Цефотаксим	2	24
Цефтазидим	1	24
Цефтриаксон	1	24
Цефуроксим	0,75	24
Ципрофлоксацин	0,5	12
Эритромицин	Обычная доза	6
Этамбутол	15 мг/кг	48
Этионамид	5 мг/кг	24

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

<i>Заболевание</i>	<i>Патогенные микроорганизмы</i>	<i>Средства 1-го ряда</i>	<i>Альтернативные средства</i>
Абсцесс			
Абсцесс легкого	S.pneumoniae, S.aureus, K.pneumoniae, Анаэробы	Линкомицин (клиндамицин) + цефалоспорин II-III; АМО/КК	1.ТИК/КК 2. ЦС III-IV + метронидазол 3. Фторхинолон + метронидазол 4. Имипенем или меропенем
Абсцесс мозга	Анаэробы - 50% (Peptostreptococci, Bacteroides), Streptococci - 20%, Enterobacteriaceae - 15%, S. aureus - 10%	Пенициллин G (18-24 млн ЕД) + метронидазол; ЦС III + метронидазол	1. Хлорамфеникол + метронидазол 2. Ванкомицин + метронидазол + (ЦС III или фторхинолон) 3. Меропенем
Абсцесс паранефральный	S. aureus, Enterobacteriaceae	Цефалоспорины I-II	1. ЦС I + АГ 2. Фторхинолон 3. Ванкомицин + ЦС III
Абсцесс печени	Enterobacteriaceae, Bacteroides spp.	Ампициллин + гентамицин + метронидазол	1. ЦС III-IV + метронидазол 2. Фторхинолон + метронидазол 3. Карбапенем
Абсцесс подкожный, флегмона	S. aureus, Streptococcus группы А,	Оксациллин или диклосациллин	1. АМО/КК 2. Клиндамицин 3. ЦС I-II

	Анаэробы		
Ангина - см. тонзиллит			
У детей > 5 лет	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i>	ЦС I-II	1. Оксациллин 2. Ванкомицин 3. Клиндамицин или линкомицин
Бактериурия бессимптомная	<i>E. coli</i> , реже другие <i>Enterobacteriaceae</i>	Норфлоксацин	1. АМО/КК 2. Цефуроксим аксетил 3. Нитрофурантоин 4. Налидиксовая кислота
Бронхит Острый	Вирусы, при суперинфекции <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Не требуется	При суперинфекции: 1. Амоксициллин или ампициллин 2. Доксциклин 3. АМО/КК 4. Цефуроксим аксетил 5. Цефаклор 6. Ко-тримоксазол 7. Макролид
Обострение хронического А. У больных до 65 лет без сопутствующих заболеваний	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин, ампициллин	1. АМО/КК 2. Цефуроксим аксетил 3. Цефаклор 4. Доксциклин 5. Левофлоксацин; моксифлоксацин
Б. У больных > 65 лет или на фоне сопутствующих заболеваний	Те же + <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. aureus</i>	АМО/КК	1. Цефуроксим аксетил 2. Левофлоксацин, моксифлоксацин
В. У больных с бронхоэктазами	Те же + <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин или офлоксацин	1. Цефтазидим 2. ЦС III + АГ 3. Цефепим 4. АСПен + АГ 5. Имипенем или меропенем
Гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки	<i>H. pylori</i>	Омепразол + амоксициллин + кларитромицин	1. Омепразол + кларитромицин 2. Висмута субцитрат + метронидазол + тетрациклин
Гнойный тендовагинит	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>S. aureus</i>	АМО/КК	1. Цефуроксим аксетил 2. Цефадроксил 3. Клиндамицин или линкомицин
Гонорея	<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон	1. Цефотаксим 2. Ципрофлоксацин или

			норфлоксацин или офлок-сац 3. Спектиномицин 4. Азитромицин
Дивертикулит	Enterobacteriaceae, E. faecalis, Bacteroides spp.	ЦС 11-111 + метро-нидазол	1. АМО/КК
Менингит У детей до 3 мес.	E. coli, S. pneumoniae, Streptococcus spp., H. influenzae, N. meningitidis, Listeria	Цефотаксим + ампициллин или цефтриаксон + ампициллин	1. Ампициллин + гентамицин 2. Меропенем
Перитонит	Как правило, полимикробной этиологии: Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, Enterococcus spp., Анаэробы	Аминогликозид + линкомицин или клиндамицин	1. ТИК/КК или ПИПЛАЗ 2. АМО/КК + АГ 3. Фторхинолон + метронидазол 4. ЦС III-IV + метронидазол 5. Меропенем или имипенем
Пиелонефрит Острый	E. coli	АМО/КК	1. ЦС II внутрь 2. Фторхинолон 3. Ко-тримоксазол
Хронический А. Амбулаторные больные	E. coli (75%), Proteus spp., (8%), Klebsiella spp. (6%), а также (< 5%): Enterococcus spp., Staphylococcus spp.	АМО/КК или цефуроксим аксетил	1. Фторхинолон внутрь 2. ЦС III внутрь 3. Ко-тримоксазол
Б. Стационар - обычные отделения	E coli (42%), Klebsiella/Enterobacter spp. (15%), Enterococcus spp. (15%), P. aeruginosa (7%), S. aureus (7%), Proteus spp. (6%)	Фторхинолон внутрь или в/в	1. ЦС 111 2. АМО/КК + аминогликозид 3. Цефепим 4. Гентамицин или нетилмицин
В. Стационар - реанимация	E. coli (24%), Enterococcus spp. (23%), P. aeruginosa (17%), Klebsiella/Enterobacter spp. (16%),	Ципрофлоксацин, офлоксацин	1. Амикацин 2. АСПен + АГ 3. Цефтазидим + АГ 4. ЦС III ± АГ 5. Меропенем или имипенем

	<i>S. aureus</i> (5%), другие грамотрицательные бактерии (10%)		
Пневмония			
У взрослых • Легкое течение, амбулаторные больные без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>	Амоксициллин или АМО/КК	1. ЦС II внутрь 2. Левофлоксацин или моксифлоксацин 3. Доксциклин
Пневмония А. Внебольничная • У беременных	Те же	Амоксициллин или АМО/КК	1. Спирамицин 2. ЦС II внутрь
Среднетяжелое течение, госпитализированные больные	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , реже: <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i>	Ампициллин в/м, в/в или амоксициллин внутрь или АМО/КК	1. Цефутоксим 2. Цефотаксим или цефтриаксон 3. Левофлоксацин или моксифлоксацин
• Тяжелое течение, госпитализация в реанимацию	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефтриаксон или цефотаксим + макролид	1. Фторхинолон +/- макролид 2. Карбапенем + макролид
• На фоне хронических обструктивных заболеваний легких	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	АМО/КК	1. Цефутоксим 2. Цефотаксим или цефтриаксон 3. Левофлоксацин или моксифлоксацин
• У пожилых, у больных с диабетом, алкоголизмом	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , другие грамотрицательные бактерии	Цефотаксим или цефтриаксон	1. АМО/КК 2. Левофлоксацин или моксифлоксацин 3. Ципрофлоксацин или офлоксацин
• На фоне гриппа и других вирусных инфекций	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	АМО/КК	1. Оксациллин 2. Клиндамицин, линкомицин 3. ЦС I-II
• У больных муковисцидозом	<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин или офлоксацин	1. Цефтазидим +/- АГ 2. АСПен + АГ 3. Цефоперазон +/- АГ 4. Имипенем или меропенем 5. Цефепим 6. Офлоксацин +/- АГ

• У больных с ВИЧ-инфекцией	Различные грамотрицательные бактерии + <i>Pneumocystis carinii</i>	Ко-тримоксазол + ЦС III	1. Фторхинолон 2. Карбапенем 3. ЦС II + АГ 4. ПИП/АЗ или ТИК/КК (все +/- ко-тримоксазол)
Б. Госпитальная			
У взрослых • Отделения общего профиля	Enterobacteriaceae, <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , реже: <i>P. aeruginosa</i>	Цефотаксим или цефтриаксон	1. АМО/КК + АГ 2. Цефуросим + АГ 3. Фторхинолон 4. ТИК/КК ± АГ 5. Имипенем или меропенем
• Реанимация	Те же + <i>P. aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	Цефтазидим ± амикацин	1. Ципрофлоксацин или офлоксацин 2. Цефепим 3. Цефоперазон + АГ 4. ПИП/ТАЗ или ТИК/КК + АГ 5. Имипенем или меропенем
• Аспирационная	Анаэробы, <i>S. aureus</i> , Enterobacteriaceae	АМО/КК ± АГ	1. ЦС II-III + (клиндамицин или линкомицин) 2. Фторхинолон + клиндамицин (или линкомицин) 4. Имипенем или меропенем 5. ПИП/ТАЗ или ТИК/КК
• У больных с агранулоцитозом	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , Enterobacteriaceae <i>P. aeruginosa</i> , возможно грибы	Цефтазидим + амикацин	1. Цефепим +, амикацин 2. Имипенем или меропенем 3. ТИК/КК + амикацин 4. + Ванкомицин (в случае метициллинрезистентных стафилококков) 6. + Амфотерицин Б при наличии грибов

Послеоперационная раневая инфекция	S.viridans, S.aureus Enterobacteriaceae P.aeruginosa Анаэробы	ЦС III ч: аминогликозид	1. Цефепим 2. Фторхинолон + метронидазол 3. Карбапенем
Простатит Острый негемококковый	Enterobacteriaceae E. faecalis, Chlamydia, Ureaplasma	Фторхинолон	1. Ко-тримоксазол 2. Доксициклин
Хронический	Enterobacteriaceae Enterococcus spp., S. aureus, Chlamydia	Фторхинолон	1. Ко-тримоксазол 2. Доксициклин
Рожа	Streptococcus группы А	Пенициллин G	1. Пенициллин V 2. Ампициллин 3. Клиндамицин или линкомицин
Сепсис А. С неустановленным первичным очагом			
Обычные отделения	Различные грамположительные и грамотрицательные аэробные микроорганизмы	ЦС III ± АГ	1. ЦСП+АГ 2. Фторхинолон 3. Оксациллин + АГ 4. Ванкомицин + ЦС III 5. Линезолид + ЦС III 6. Имипенем или меропенем 7. Цефепим 8. ТИК/КК или ПИП/ТАЗ
Реанимация	Те же + P. aeruginosa	Цефтазидим + амикацин;	1. Ципрофлоксацин 2. Цефепим 3. ЦС III + амикацин 4. ТИК/КК + АГ 5. Имипенем или меропенем
Сепсис Б. С установленным первичным очагом			
Интраабдоминальный	Enterobacteriaceae Enterococcus spp., Анаэробы	ЦС III + клиндамицин или фторхинолон + метронидазол	1. Имипенем, меропенем, 2. ПИПЛГАЗ или ТИК/КК (+АГ) 3. Цефепим 4. АМО/КК + АГ
Послеродовой	Enterobacteriaceae бета-гемолитический стрептококк, анаэро-	ЦС III + клиндамицин	1. Имипенем или меропенем 2. ПИПЛ-АЗ или ТИК/

	бы		КК 3. Фторхинолон + метронидазол 4. ЦС III-IV ± метронидазол 6. АМО/КК + АГ
Уросепсис	Enterobacteriaceae реже - Enterococcus spp.	Фторхинолон	1. ЦС I-III 2. Азтреонам +/- АГ 3. Имипенем или меропенем 4. Цефепим
После спленэктомии	S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis	Цефотаксим или цефтриаксон	1. Цефуросим 2. АМО/КК
Одонтогенный	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Анаэробы полости рта	Клиндамицин или линкомицин	1. АМО/КК 2. ЦС I-II + метронидазол 3. Ванкомицин
При термических поражениях	S. aureus, P. aeruginosa, Enterobacteriaceae	Ципрофлоксацин или офлоксацин	1. Цефтазидим (или цефоперазон; ± ванкомицин 2. ТИК/КК + АГ 3. Имипенем, меропенем 4. Цефепим
При внутривенном катетере	S. aureus, S. epidermidis	Ванкомицин	1. Оксациллин ± АГ 2. ЦС I-II ± АГ 3. Тейкопланин 4. Линезолид 5. Ципрофлоксацин + рифампицин
Стоматит	Анаэробы полости рта, Streptococcus spp.	АМО/КК	1. Клиндамицин или линкомицин 2. Спирамицин 3. Доксциклин
Укусы животными	Pasteurella maltocida, S. aureus, S. viridans, Анаэробы	АМО/КК	1. Доксциклин 2. ЦС II-III + метронидазол 3. Клиндамицин или линкомицин
Уретрит негонококковый	C. trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticus, E. coli	Макролид	1. Доксциклин 2. Левофлоксацин или моксифлоксацин
Холецистит/холангит	Enterobacteriaceae (> 50%), Enterococcus spp. (10-	Цефоперазон Цефтриаксон	1. Фторхинолон + метронидазол 2. ЦС III + клиндамицин

	20%), Анаэробы (15%), P. aeruginosa (10%)		(линкомицин) 3. АМО/КК + АГ 4. ТИК/КК или ПИПЛ- ГАЗ 5. Имипенем или меро- пенем
Цистит острый	E. coli, Proteus spp., Staphylococcus spp.	Норфлоксацин	1. АМО/КК 2. Ко-тримоксазол 3. Фторхинолон внутрь 4. Цефуроксим аксетил 5. Фосфомицин
Эмпиема плевры	Анаэробы, Enterobacteriaceae Streptococcus spp., S. aureus, P. aeruginosa	Клиндамицин + ЦС III	1. Цефепим + линкоми- цин 2. Фторхинолон + лин- комици 3. ТИК/КК + АГ 4. Имипенем или меро- пенем
Эндокардит (нативный клапан)	S. viridans, Enterococcus spp., Staphylococcus spp.	Пенициллин G (18- 30 млн. ЕД) + гентамицин Ампициллин + ген- тамицин	1. Цефтриаксон + гента- мицин 2. Оксациллин (12 г) + гентамицин 3. Ванкомицин ± гента- мицин
Энтероколит Энтероколит острый с неизвестным возбу- дителем	Enterobacteriaceae	Фторхинолон (+/- лоперамид)	1. Ко-тримоксазол 2. Доксициклин 3. Хлорамфеникол

ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<i>Диагноз</i>	<i>Продолжительность (дни)</i>
Пневмония домашняя (внебольничная)	+ 2-3 дня после нормализации температуры тела (минимум 5 дней)*
Пневмония госпитальная	7-14
Пневмония у больных муковисцидозом	21
Абсцесс легкого	21
Бронхит острый бактериальный	7
Бронхит хронический (обострение)	7-10
Тонзиллофарингит стрептококковый	7-10
Синусит бактериальный острый	10-14
хронический	21-28
Отит средний	3-7"
Менингит	10-14"*

Эндокардит инфекционный:	
S. viridans	28
Enterococcus spp.	42
Staphylococcus spp.	42
Артрит септический (негонококковый)	21
Остеомиелит:	
острый	21-28
хронический	до 3 мес
Пиелонефрит острый	10-14
Пиелонефрит хронический (обострение)	14-28
Цистит острый	3-5***
Простатит:	
острый	14
хронический	30-60****
Уретрит негонококковый	7
Перитонит	7-10
Холецистит/холангит	7-10

Обозначения:

* При хламидийной или микоплазменной этиологии - 10-14 дней, при легионеллезной - 21 день, при стафилококковой - 14-21 день.

** Эффективность трехдневных курсов доказана для цефтриаксона и азитромицина.

*** При менингите, вызванном P. aeruginosa или Staphylococcus spp. рекомендуется лечение в течение 3 недель.

**** Эффективность трехдневных курсов доказана для фторхинолонов и ко-тримоксазола.

***** Эффект при применении фторхинолонов достигается быстрее, чем при применении ко-тримоксазола.

АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ВЫБОРА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЯХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Препараты 1-го ряда</i>	<i>Препараты 2-го ряда</i>	<i>Альтернативные средства</i>
Acinetobacter	Ципрофлоксацин	Имипенем или меропенем	Офлоксацин, цефтазидим, АМП/СБ
Bacillus anthracis	Пенициллин G или амоксициллин	Ципрофлоксацин или офлоксацин	Доксициклин, Эритромицин, тетрациклин, хлорамфеникол
Bacteroides fragilis	Метронидазол	Клиндамицин Линкомицин	Цефокситин, цефметазол цефотетан, карбапенемы, АМО/КК, ПИП/ТК, ТИК/КК
Bordetella pertussis	Эритромицин	Ко-тримоксазол	Амоксициллин

	или другие макролиды		
<i>Borrelia recurrentis</i>	Доксициклин	Эритромицин, рокситромицин	Пенициллин G, амоксициллин
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин	Ко-тримоксазол (+ АГ)	Хлорамфеникол, офлоксацин, цiproфлоксацин
<i>Burkholderia cepacia</i>	Меропенем	Цiproфлоксацин	Цефтазидим, цефоперазон, пиперациллин, ПИП/ТАЗ, ко-тримоксазол, хлорамфеникол
<i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>pneumoniae</i>	Макролиды	Доксициклин	Фторхинолоны
<i>Citrobacter freundii</i>	Офлоксацин, цiproфлоксацин	Цефепим	Амикацин, ТИК/КК, имипенем, меропенем
<i>Clostridium tetanus</i> и <i>perfringens</i>	Пенициллин G ± клиндамицин	ЦС II-III	Цефазолин, хлорамфеникол, имипенем, клиндамицин
<i>Clostridium difficile</i>	Ванкомицин внутрь	Метронидазол	-
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Эритромицин	Пенициллин G	Ампициллин, амоксициллин, клиндамицин, рифампицин, тетрациклин
<i>Enterobacter</i> spp.	Цiproфлоксацин, офлоксацин	Цефепим	Цефпиром, имипенем, меропенем ПИП/ТАЗ, ТИК/КК, ЦС III, амикацин
<i>Enterococcus faecalis</i> • Эндокардит или другая тяжелая инфекция • Неосложненная инфекция мочевыводящих путей	Ампициллин (пенициллин G) + гентамицин (стрептомицин) Ампициллин или амоксициллин	Ванкомицин ± гентамицин Тейкопланин ± гентамицин Норфлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин	Линезолид Нитрофураны, АМО/КК, левофлоксацин
<i>Enterococcus faecium</i>	Ванкомицин + гентамицин	Тейкопланин + гентамицин	Линезолид
<i>Escherichia coli</i> • Неосложненная инфекция мочевыводящих путей • Рецидивирующая	АМО/КК	Фторхинолоны	ЦС II-IV, аминогликозиды, нитрофураны, азтреонам, фосфомицин
	ЦС II-IV	Цiproфлоксацин,	АГ, ко-тримоксазол,

или системная инфекция		офлоксацин, пefлоксацин, левофлоксацин	АМО/КК, азтреонам, имипенем, меропенем, ТИК/КК
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Метронидазол	Тинидазол, орнидазол	Клиндамицин, линкомицин
<i>Haemophilus influenzae</i> Жизнеопасная инфекция Среднетяжелая инфекция	Цефтриаксон, цефотаксим АМО/КК, цефуросим аксетил	АМО/КК или цефуросим Цефтриаксон, цефотаксим	Фторхинолоны, карбапенемы, цефепим Фторхинолоны
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	АМО/КК	Ципрофлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин	ТИК/КК, цефепим, амикацин, карбапенемы
<i>Legionella pneumophila</i>	Рифампицин	Фторхинолоны Эритромицин, кларитромицин (+ рифампицин)	Ко-тримоксазол, доксициклин
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ампициллин	Ко-тримоксазол	Эритромицин, хлорамфеникол, имипенем, тетрациклины
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	АМО/КК, цефуросим аксетил	ЦС 111-IV	Доксициклин, фторхинолоны, макролиды, ко-тримоксазол
<i>Morganella morganii</i>	ЦС111	Цефепим	Фторхинолоны, карбапенемы, ПИП/ТАЗ, ТИК/КК, амикацин
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Макролиды	Доксициклин	Левофлоксацин, моксифлоксацин
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон	Цефотаксим	Фторхинолоны, АМО/КК, цефуросим, спектиномицин, азитромицин
<i>Neisseria meningitidis</i>	Пенициллин G	ЦС111	Хлорамфеникол, ко-тримоксазол, фторхинолоны
<i>Nocardia asteroides</i>	Ко-тримоксазол	Амикацин, имипенем	Миноциклин, ЦС 11-111
<i>Pasteurella multocida</i>	Пенициллины	Амикацин + ЦС III	Имипенем
<i>Peptostreptococcus</i>	Пенициллин G	Клиндамицин Линкомицин	Эритромицин, доксициклин,

			ЦС 11-IV, метронидазол
<i>Proteus mirabilis</i>	ЦС 11-111	АМО/КК	Фторхинолоны, цефепим, ПИП/ТАЗ, ТИК/КК, имипенем, меропенем
<i>Proteus vulgaris</i>	Фторхинолоны	Цефепим	ЦС III, имипенем, меропенем, амикацин, ТИК/КК
<i>Providencia</i>	Фторхинолоны	Цефепим	ЦС III, имипенем, меропенем, амикацин, ТИК/КК
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефтазидим + амикацин	Ципрофлоксацин (+ амикацин)	Цефепим, цефоперазон, офлоксацин, имипенем, меропенем, азтреонам, ТИК/КК, ПИП/ТАЗ, полимиксин, (все + амикацин)
<i>Rickettsiae</i>	Тетрациклины	Хлорамфеникол	Фторхинолоны
<i>Salmonella spp.</i>	Фторхинолоны	Цефотаксим, цефтриаксон	Хлорамфеникол, ко-тримоксазол, ампициллин, амоксициллин
<i>Serratia marcescens</i>	Ципрофлоксацин, офлоксацин	Амикацин, ЦС 11-IV	Имипенем, меропенем, ПИП/ТАЗ, ТИК/КК
<i>Shigella spp.</i>	Фторхинолоны	-	Ко-тримоксазол, ампициллин, Хлорамфеникол
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллинчувствительный метициллинрезистентный	Оксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин Ванкомицин, тейкопланин, линезолид	ЦС 1-11, АМО/КК Рифампицин, фузидиевая кислота	Линкомицин, клиндамицин ко-тримоксазол, макролиды рифампицин, фузидиевая кислота Фторхинолоны Ко-тримоксазол
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ЦС 1-11, оксациллин в/в	Ванкомицин, тейкопланин, линезолид	Фторхинолоны
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	ТИК/КК, цефтазидим	Хлорамфеникол, доксициклин, Ципрофлоксацин
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Пенициллин G, ампициллин (± гентамицин)	ЦС 111	Имипенем, меропенем
<i>Streptococcus pyo-</i>	Пенициллин G	Амоксициллин, ам-	Клиндамицин, макроли-

genes (группы А, В)	или пенициллин V	пициллин	ды, ЦС 1-11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин АМО/КК	Пенициллин G Ампициллин	ЦС 11-IV, клиндамицин, линкомицин, макролиды, Хлорамфеникол, имипенем, Ванкомицин
<i>Streptococcus viridans</i> group	Пенициллин G, ампициллин	ЦС111	Имипенем, меропенем
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Макролиды	Тетрациклин или доксициклин	Моксифлоксацин
<i>Vibrio cholerae</i>	Фторхинолоны	Тетрациклины, ко-тримоксазол	Хлорамфеникол
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Фторхинолоны	Доксициклин	Ко-тримоксазол, тетрациклины, АГ, ЦС III

Обозначения:

АСПен - антисинегнойный пенициллин (карбенициллин, пиперацин, азлоциллин);

АГ - аминогликозид (амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин);

ЦС - цефалоспорины (ЦС I, II, III, IV поколения цефалоспоринов);

АМП/СБ - ампициллин/сульбактам;

АМО/КК - амоксициллин/клавуланат;

ПИП/ТАЗ - пиперациллин/тазобактам;

ТИК/КК - тикарциллин/клавуланат.

Литература

1. И.В. Маркова, В.И. Калиничева. Педиатрическая фармакология, Л., "Медицина", 1987, с. 411- 448.
2. С.М. Навашин, И.П. Фомина, Рациональная антибиотикотерапия, М., "Медицина", 1982.
3. В.А. Гусель, И.В. Маркова, Справочник педиатра по клинической фармакологии. М., "Медицина", 1989.
4. И.В. Маркова, Н.П. Шабалов, Клиническая фармакология новорожденных, (руководство), Санкт-Петербург, 1993.
5. Е.Н. Падейская, В.П. Яковлев, Фторхинолоны, М.: Биоинформ, 1995.
6. Справочник Видаль, М.: Астра Фарм Сервис, 2000.
7. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, Антибиотики: клиническая фармакология, руководство для врачей, Смоленск, 1994.
8. А.Б. Черномордик. Справочник по применению антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов. Киев, 1983.
9. Антимикробная терапия, карманный справочник. Москва, 1996.
10. Н.П. Шабалов, И.В. Маркова, Антибиотики и витамины в лечении новорожденных, Сотис-Технобалт. Санкт-Петербург, 1993.
11. А.Г. Чучалин. Пневмония - актуальная проблема медицины, Тер. архив, 1995, №7, 3-7.
12. В. Шлик. Избирательные показания для применения антибиотиков: когда и где? Пульмонология, 1993, приложение, 38-43.

13. Ю.К. Ноников, С.Н. Агеев, Применение кларитромицина при лечении инфекций нижних дыхательных путей, клиническая фармакология и терапия, 4, 28-31,1996.
14. А.Г. Чучалин, А.С. Соколов, И.Д. Дульцина и др., Лечение больных с пневмониям, хроническим обструктивным бронхитом и муковисцидозом антибиотиком новой генерации цефпиромом, Клиническая фармакология и терапия, 4, 19-21, 1996.
15. С.В. Яковлев, В.П. Яковлев Современная антимикробная терапия в таблицах.- МРЖ,2002.