

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Кафедра дерматовенерологии

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического факультетов по дисциплине
«Дерматовенерология»

Краснодар
2016

УДК 616.5-085.262
ББК 55.83
Н 28

Составители - сотрудники кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России: зав. кафедрой профессор, д.м.н. **Тлиш М. М.**, ассистенты кафедры: к.м.н. **Наатыж Ж.Ю.**, к.м.н. **Кузнецова Т.Г.**, к.м.н. **Карташевская М.И.**, к.м.н. **Псавок Ф.А.**, **Поповская Е.Б.**, **Осмоловская П.С.**, **Сорокина Н.В.**

Под редакцией зав. кафедрой дерматовенерологии профессора, д.м.н. **Тлиш М. М.**

Рецензенты:

- Зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор **Пономарева А.И.**
- Зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, профессор, д.м.н. **Елисеева Л.Н.**

«Антибактериальная терапия в дерматологии»: учебно-методическое пособие к практическим занятиям для студентов лечебного факультета медицинских вузов. Краснодар, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, 2016.- 87с.

Учебно-методическое пособие «Антибактериальная терапия в дерматологии» составлено на основе рабочей программы учебной дисциплины «Дерматовенерология» по специальности 060101 Лечебное дело, 2014г.

Рекомендованы к печати ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России
протокол №8 от 07.04. 2016 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Целью учебно-методического пособия является подготовка квалифицированного врача-специалиста дерматовенеролога, обладающего системой общекультурных и профессиональных компетенций, способного и готового для самостоятельной профессиональной деятельности в специализированной области «Дерматовенерологии». Освещены особенности антибактериальной терапии в лечении инфекционных заболеваний, вопросы назначения и отмены антибактериальных препаратов, длительности терапии, приведена подробная общая характеристика антибактериальных препаратов, приведены ситуационные задачи с решением и тестовые вопросы для самостоятельного выполнения. Для контроля усвоения материала предлагаются тесты и ситуационные задачи. Учебно-методическое пособие рекомендуется для студентов медицинских ВУЗов.

Цели изучения раздела:

Сформировать у студентов системные знания по антибактериальной терапии для создания лечебно-профилактически ориентированного менталитета в дерматологии.

1. Приобретение студентами знаний:

- об основных принципах и методах современной антибактериальной терапии в лечении инфекционных заболеваний кожи.

2. Формирование у студентов интеллектуальных умений:

- классификацию и общую характеристику антибактериальных препаратов, лечение и профилактику инфекционных заболеваний кожи.

3. Формирование у студентов практических умений:

- выписывать рецепты препаратов на основные лекарственные формы, используемые для лечения и профилактики данных дерматозов.
- применять наружные лекарственные формы при дерматозах по тематике занятия, работать в перевязочной.
- оценить и предположить возможные проявления нежелательного побочного действия препаратов применяемых при заболеваниях по теме занятия. Меры по предупреждению и их устранению.

4. Формирование у студентов навыков изучения учебной медицинской литературы, информационного поиска:

- самостоятельно работать с учебной, научной и справочной литературой, вести поиск, в том числе в Интернете, и делать обобщающие выводы

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рациональной терапии кожных заболеваний является одной из самых актуальных в современной дерматологии. Антибактериальная терапия представляет собой особую разновидность фармакотерапии, поскольку подразумевает использование антибиотиков - уникальной, поистине выдающейся группы лекарственных средств. Каждая из глав представлена лекарственными средствами, которые зарегистрированы и разрешены к медицинскому применению в России. Однако, несмотря на достаточно большой арсенал препаратов для лечения инфекционных заболеваний, проблема антибиотикотерапии продолжает оставаться крайне важной, в том числе и в дерматовенерологии. Среди других проблем, связанных с антибиотиками, следует отметить часто практикуемую неадекватную антибиотикотерапию. К ней можно отнести подбор препаратов без учета чувствительности возбудителей, недостаточные дозы или сроки лечения, а также не соблюдение кратности приема лекарственных средств. Этиологическое лечение антибиотиками проводится при инфекционных, паразитарных болезнях, профессиональных дерматозах, однако, в большинстве случаев причина кожного заболевания остается неизвестной или выясненной лишь отчасти, или хотя и известной, но трудно устранимой. В связи с этим ведущее значение приобретает патогенетическая, а также симптоматическая терапия. Большое внимание следует обращать на санацию очагов инфекции, особенно при заболеваниях, где им отводится этиопатогенетическая роль.

Распределение лекарств по фармакотерапевтическим группам, краткие характеристики общих свойств отдельных групп препаратов, некоторые сведения о механизме действия и о связи между химическим строением и фармакологическими свойствами должны облегчить выбор того или другого препарата данной группы, а при необходимости - замену одного препарата другим.

ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Лекарственные средства: 5000 наименований препаратов и их форм (Свойства, применение, взаимодействие, противопоказания) под ред. М. А. Ключева. Справочник. — М.: Издательство “Книжный Дом ЛОКУС”, изд. 9-е, дополненное и переработанное, 2001 г. — 704 с.
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Изд. 9-е, переработанное и дополненное (гл. ред. Ю. Ф. Крылов).— М.: “РЛС”, 2002. — 1504 с.

Дополнительная:

1. РЛС–Доктор. Вып.5. Гл.ред. Ю. Ф. Крылов. — М.: “РЛС”, 2002 г. — 960 с.
2. Справочник Видаль, Лекарственные препараты в России: Справочник.— М.: Астра Фарм Сервис, 1998.— 1560 с.

Использованная авторами:

1. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: в 2-х томах/пер. с англ. - М.: Медицина, 1991 .
2. Нил М. Наглядная фармакология/пер. с англ. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. - 103 с.

РАЗДЕЛ I. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

1. МЕХАНИЗМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности возбудителя инфекционной болезни в результате угнетения более или менее специфического для микроорганизмов (прокариот) метаболического процесса. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с мишенью, в качестве которой может выступать либо фрагмент, либо структурная молекула микроорганизма.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

Истинная природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.

Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретенную устойчивость. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

1. Модификация мишени действия антибактериальных препаратов.
2. Инактивация антибактериальных препаратов.
3. Активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс).
4. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.
5. Формирование метаболического «шунта».

МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП

1. β -лактамазные антибиотики

Ферментативная инактивация. Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β -лактамного кольца ферментами β -лактамазами. К настоящему времени описано более 200 ферментов, различающихся по следующим практически важным свойствами:

- субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных β -лактамов, например пенициллинов или цефалоспоринов, или тех и других в равной степени);
- локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной – наблюдают распространение резистентного клона;
- чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

β -лактамазы встречаются у подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов, важным исключением являются микроорганизмы рода *Streptococcus*.

Все известные в настоящее время β -лактамазы делят на 4 молекулярных класса, в пределах которых ферменты характеризуются общностью свойств и выраженной гомологией. Предполагается, что β -лактамазы классов А, С и D эволюционировали из бактериальных пенициллиносвязывающих белков в почвенных экосистемах в результате селективного прессинга β -лактамных антибиотиков, продуцируемых некоторыми микроорганизмами. β -лактамазы перечисленных классов относятся к ферментам "серинового" типа (по аминокислоте, находящейся в активном центре фермента). Ферменты класса В относятся к металлоэнзимам, поскольку в качестве кофермента в них присутствует атом цинка, их происхождение менее ясно.

Наиболее важные ферменты и их свойства приведены в табл. 1.

Таблица 1. Наиболее распространенные β -лактамазы и их свойства

<i>Ферменты</i>	<i>Характеристика</i>
Плазмидные β -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. Не чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β -лактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β -лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно <i>P.aeruginosa</i>)	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. Многие способны также гидролизовать цефалоспорины III поколения. Большинство не чувствительны к ингибиторам.

Модификация мишени действия. Мишенями действия β -лактамов являются ферменты – ПСБ, участвующие в синтезе клеточной стенки бактерий. В результате модификации у некоторых ПСБ уменьшается сродство к β -лактамам, что проявляется в повышении МПК этих препаратов и снижении клинической эффективности. Клиническое значение имеет устойчивость среди стафилококков и пневмококков. Гены модифицированных ПСБ локализованы на хромосомах.

Устойчивость стафилококков (*S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков) обусловлена появлением у микроорганизмов дополнительного ПСБ (ПСБ2а).

Маркером наличия ПСБ2а является устойчивость к метициллину или оксациллину.

Независимо от результатов оценки *in vitro* при инфекциях, вызываемых метициллинорезистентными стафилококками, все β -лактамы следует считать клинически неэффективными и не использовать в терапии.

Частота распространения метициллинорезистентных стафилококков в некоторых отделениях реанимации, онкологии и гематологии в России превышает 50-60%, что создает крайне серьезные проблемы для терапии.

Устойчивость пневмококков обусловлена появлением в генах, кодирующих ПСБ, чужеродной ДНК, происхождение которой связывают с зелеными стрептококками. При этом перекрестная устойчивость между отдельными β -лактамами неполная. Значительная часть штаммов, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефалоспорином III поколения и карбапенемам.

Среди грамотрицательных бактерий устойчивость, связанная с модификацией ПСБ встречается редко. Определенное значение этот механизм устойчивости имеет у *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*. Микроорганизмы, проявляют устойчивость не только к природным и полусинтетическим пенициллинам, но и к ингибиторозащищенным препаратам.

Активное выведение β -лактамов из микробной клетки. Ранее считалось, что β -лактамы активно не выводятся из микробной клетки, однако, в последние годы появились сообщения о наличии у *P. aeruginosa* транспортных систем, осуществляющих активное выведение карбапенемов.

2. Аминогликозиды

Ферментная инактивация. Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является их ферментативная инактивация путем модификации. Модифицированные молекулы аминогликозидов теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка. Описаны три группы АМФ, осуществляющих инактивацию аминогликозидов, путем их связывания с различными молекулами: ААС - присоединяющие молекулу уксусной кислоты, АРН - присоединяющие молекулу фосфорной кислоты, нуклеотидил- или АНТ - присоединяющие молекулу нуклеотида аденина.

Общее число описанных АМФ превышает 50, каждый из них характеризуется более или менее уникальным субстратным профилем. Гены ферментов локализованы, как правило, на плазмидах, что приводит к быстрому внутри- и межвидовому распространению устойчивости. Среди грамположительных и грамотрицательных бактерий распространены различные ферменты (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика наиболее распространенных АМФ

Ферменты	Устойчивость к антибиотикам
<i>Грамположительные микроорганизмы</i>	
APH (3')-III	КАН, НЕО, АМК
ANT (4')-I	ТОБ, АМК
ANT (6)-I	СТР
AAC (6')-APH (2'')	ГЕН, ТОБ, НТЛ, АМК
Грамотрицательные микроорганизмы	
ANT (2'')	КАН, ГЕН, ТОБ
AAC (2')	ГЕН, ТОБ, НТЛ
AAC (3)-V	ГЕН, ТОБ, НТЛ
AAC (3)-I	ГЕН
AAC (6')-I	ТОБ, НТЛ, АМК
APH (3')-I	КАН, НЕО
APH (3')-II	КАН, НЕО
APH (3')-VI	КАН, АМК

АМК - амикацин; ГЕН - гентамицин; КАН - канамицин; НЕО - неомицин; НТЛ - нетилмицин; СТР - стрептомицин; ТОБ - тобрамицин.

На практике среди грамотрицательных бактерий могут встречаться практически все комбинации устойчивости к отдельным аминогликозидам. Это связано с разнообразием субстратных профилей отдельных ферментов и возможностью наличия у бактерии одновременно нескольких генов АМФ.

Для России характерна высокая частота распространения устойчивости среди грамотрицательных бактерий к гентамицину и тобрамицину, что, вероятно, связано с необоснованно широким применением гентамицина. Частота устойчивости к нетилмицину, как правило, несколько ниже. Устойчивость к амикацину встречается достаточно редко.

Число АМФ, встречающихся у грамположительных бактерий, не столь велико. Определенное клиническое значение имеет распространение среди грамположительных бактерий бифункционального фермента AAC (6')-APH (2''), разрушающего большинство клинически значимых аминогликозидов, кроме стрептомицина и спектиномицина. Как следует из табл. 2, маркером наличия этого фермента является устойчивость к гентамицину, другие ферменты, распространенные среди грамположительных бактерий, не инактивируют этот антибиотик.

Снижение проницаемости внешних структур. Проникновение аминогликозидов через внешнюю и цитоплазматическую мембраны бактерий является сложным процессом. Низкая природная чувствительность к аминогликозидам некоторых микроорганизмов (например, *V.серасия*) связана именно с недостаточной проницаемостью для АМП внешней мембраны этих микроорганизмов. Их мутации, приводящие к изменению структуры липополисахарида у *E.coli* и *P.aeruginosa*, могут обусловить значительное повышение устойчивости к аминогликозидам.

Природная устойчивость к аминогликозидам анаэробов объясняется тем, что транспорт этих антибиотиков через цитоплазматическую мембрану связан с системами

переноса электронов, которые у анаэробов отсутствуют. По этой же причине факультативные анаэробы в условиях анаэробноза, становятся значительно более устойчивыми к аминогликозидам, чем в аэробных условиях.

Практически важным фактом является природная устойчивость к аминогликозидам стрептококков и энтерококков, связанная с преимущественно анаэробным метаболизмом этих бактерий и, соответственно, невозможностью транспорта антибиотиков к чувствительным мишеням. При совместном воздействии на микробную клетку аминогликозидов и β -лактамов последние нарушают структуру цитоплазматической мембраны бактерий и облегчают транспорт аминогликозидов. В результате этого между β -лактамами и аминогликозидами проявляется выраженный синергизм.

Появляются данные о том, что аминогликозиды могут подвергаться активному выведению из микробной клетки.

Модификация мишени действия. Основной мишенью действия аминогликозидов является 30S субъединица бактериальной рибосомы, в некоторых случаях устойчивость может быть связана с ее модификацией. Распространение и клиническое значение устойчивости, связанной с модификацией мишени незначительно.

3. Хинолоны/Фторхинолоны

Модификация мишени действия. Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам/фторхинолонам является модификация мишеней - двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза состоит из двух *gugA* и двух *gugB* субъединиц (соответствующие гены *gugA* и *gugB*). Топоизомераза IV - из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме.

Основой формирования резистентности к хинолонам являются мутации в генах *gugA* и *parC*.

Принципиальным моментом является то, что мутации в одном или двух генах могут накапливаться, что сопровождается ступенчатым снижением сродства ферментов к хинолонам и повышением МПК. Единичные мутации приводят к развитию устойчивости только к нефторированным хинолонам (налидиксовой кислоте и др.) и сопровождаются незначительным с клинической точки зрения повышением МПК (в 2-4 раза) фторхинолонам обычно связан с двумя и более мутациями в одном или обоих чувствительных ферментах.

Активное выведение. В последние годы накапливаются данные о широком распространении среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов устойчивости, связанной с активным выведением хинолонов. У штаммов с высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам этот механизм часто сочетается с модификацией мишеней.

В России устойчивость к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) является реальной проблемой при лечении нозокомиальных инфекций. Быстрее всего резистентность формируется у штаммов *P.aeruginosa*. Появляются данные о росте устойчивости к фторхинолонам среди пневмококков.

4. Макролиды и линкозамиды

Модификация мишени действия. Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкозамидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, все эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рРНК. Известно около 20 генов (*erm* - erythromycin ribosome methylation), кодирующих фермент метилазу, они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах. Метилазы широко распространены среди многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Описано два варианта синтеза метилазы: конститутивный и индуцибельный. При конститутивном типе синтез фермента не зависит от внешних условий. Соответственно, бактерии проявляют устойчивость ко всем макролидам и линкозамидам. При индуцибельном типе синтеза фермента для его начала необходима индукция. Синтез стрептококковых метилаз индуцируется всеми макролидами и линкозамидами, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам. В отличие от этого, синтез стафилококковых метилаз способен индуцировать только 14- и 15-членные макролиды, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость к перечисленным антибиотикам, но сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам. Таким образом, в клинической практике могут встречаться стафилококки устойчивые как ко всем макролидам и линкозамидам, так и только к 14- и 15-членным макролидам.

У ряда микроорганизмов (*S. pneumoniae*, *Mycobacterium* spp., *Brachyspira hyodysenteriae*, *Propionibacterium* spp., *B. pertussis*, *H. influenzae*, *H. pylori*) известен и другой механизм модификации мишени для макролидов и линкозамидов - в результате мутаций в V домене 23S рРНК снижается сродство к антибиотикам и формируется клинически значимая устойчивость. При этом механизме наблюдают перекрестную резистентность ко всем макролидам и линкозамидам.

Активное выведение. Активное выведение макролидов и линкозамидов осуществляют несколько транспортных систем. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая *mef*-геном, распространенная среди *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* и многих других грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 32 мг/л). Линкозамиды и 16-членные макролиды сохраняют активность.

Гены *mef* локализованы на хромосомах в составе конъюгативных элементов, что обеспечивает достаточно эффективное внутри- и межвидовое распространение.

Ферментативная инактивация. Ферменты, инактивирующие макролиды и линкозамиды, описаны среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Некоторые из них обладают широким субстратным профилем (макролидфосфотрансферазы *E.coli* и *Staphylococcus* spp.), другие инактивируют только отдельные антибиотики (эритромицинэстеразы, распространенные среди семейства *Enterobacteriaceae*, линкомицинацетилтрансферазы стафилококков и энтерококков). Клиническое значение ферментов, инактивирующих макролидные антибиотики, невелико.

В России устойчивость к макролидам и линкозамидам закономерно распространена среди метициллинорезистентных стафилококков. Среди метициллиночувствительных стафилококков частота устойчивости, как правило, не превышает 10%.

В Европе в последние годы наблюдается тенденция к росту устойчивости к макролидам среди *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, что связывают со значительным увеличением объема применения современных макролидов (азитромицина, кларитромицина, рокситромицина) в качестве препаратов выбора для лечения инфекций ДП легкой степени. Целесообразность такого расширения показаний вызывает дискуссии.

Надежных данных о многолетней динамике устойчивости *S.pneumoniae* и *S.pyogenes* к макролидам в России нет.

5. Тетрациклины

Активное выведение. Этот механизм является наиболее распространенным среди грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Детерминанты резистентности обычно локализованы на плазмидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение. Часть генов и соответствующие белки (TetA - TetE) распространены среди грамотрицательных бактерий, другие (TetK, TetL) среди грамположительных.

Защита рибосомы. Известно семейство защитных белков, которые позволяют бактерии синтезировать белок, несмотря на связывание с рибосомой молекулы тетрациклина. Механизм подобной защиты неизвестен. Описано, по меньшей мере, 5 генов, кодирующих защитные белки, они распространены среди грамотрицательных и грамположительных бактерий и детерминируют устойчивость ко всем тетрациклинам.

Частота устойчивости к тетрациклинам среди клинически наиболее значимых микроорганизмов достаточно высока, что не позволяет рассматривать их как средства выбора для лечения большинства инфекций.

6. Гликопептиды

Модификация мишени действия. Механизм действия гликопептидов заключается в блокировании завершающей стадии синтеза пептидогликана путем связывания молекулы антибиотика с концевыми аминокислотами в боковой пептидной цепочке (D-аланин-D-аланин).

Механизм устойчивости к гликопептидам наиболее детально изучен у энтерококков, он связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи.

Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC. Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализуются на плазмидах, а фенотипа VanB - в основном на хромосомах. Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к ванкомицину и тейкопланину, для VanB - вариабельная резистентность к ванкомицину и чувствительность к тейкопланину. Фенотип VanC характерен для *E.gallinarum*, *E.casseliflavus* и *E.flavescens*, проявляющих природно низкий уровень устойчивости к ванкомицину.

Устойчивость энтерококков к гликопептидам является серьезной проблемой в ОРИТ в США и Западной Европе. Чаще всего устойчивость отмечают у штаммов *E.faecium*, ее частота может достигать 15-20%. Достоверных данных о выделении ванкомицинорезистентных энтерококков в России нет.

На практике при выделении ванкомицинорезистентных энтерококков и стафилококков необходимо проявлять настороженность, тщательно проверять чистоту исследуемой культуры и точность ее идентификации. Так, необходимо иметь в виду, что некоторые грамположительные бактерии (*Lactobacillus* spp., *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp.) обладают природной устойчивостью к гликопептидам.

7. Сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Сульфаниламиды и триметоприм блокируют различные этапы одного метаболического пути бактерий - синтез фолиевой кислоты, благодаря чему между ними отмечается выраженный синергизм. Сульфаниламиды, являющиеся структурным аналогом ПАБК, являются конкурентными ингибиторами дигидроптератсинтетазы. Триметоприм подавляет активность дигидрофолатредуктазы.

Формирование метаболического шунта. Резистентность к триметоприму может являться результатом приобретения генов дигидрофолатредуктазы, нечувствительной (или малочувствительной) к ингибции, а устойчивость к сульфаниламидам - генов дигидроптератсинтетазы. Известно несколько типов каждого из устойчивых ферментов, но их происхождение не совсем ясно.

Гены ферментов, устойчивых к ингибированию, часто находятся в составе подвижных генетических элементов (транспозонов) в ассоциации с генами, детерминирующими устойчивость к другим антибиотикам.

Модификация мишени действия. Устойчивость может также сформироваться в результате мутаций в генах указанных ферментов.

8. Хлорамфеникол

Ферментативная инактивация (ацетилирование) является основным механизмом устойчивости к хлорамфениколу. Гены ферментов - хлорамфениколацетилтрансфераз, как правило, локализуются на плазидах и входят в состав транспозонов в ассоциации с генами устойчивости к другим антибиотикам.

9. Полимиксины

Полимиксины оказывают бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии, нарушая целостность цитоплазматической мембраны, действуя подобно поверхностно активным веществам. Приобретенная устойчивость отмечается редко.

10. Нитрофураны

Механизм действия нитрофуранов изучен недостаточно полно. Считается, что приобретенная устойчивость к этим препаратам встречается крайне редко, о ее механизмах можно судить лишь предположительно.

11. Нитроимидазолы

Нитроимидазолы активируются в микробной клетке ферментом нитроредуктазой, возникающие при этом свободные радикалы, повреждают ДНК бактерий. Устойчивость у подавляющего большинства анаэробных бактерий отмечается крайне редко и не имеет практического значения.

Реальные проблемы возникают при развитии устойчивости у *H.pylori*, обусловленной инактивацией нитроредуктазы в результате мутаций в соответствующих генах.

МНОЖЕСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ, СВЯЗАННАЯ СО СНИЖЕНИЕМ ПРОНИЦАЕМОСТИ

Снижение проницаемости внешних структур бактериальной клетки является наименее специфичным механизмом устойчивости и, обычно, приводит к формированию устойчивости одновременно к нескольким группам антибиотиков.

Чаще всего причиной этого явления становится полная или частичная утрата пориновых белков. Кроме этого, относительно хорошо изучена система MAR (multiple antibiotic resistance - множественная устойчивость к антибиотикам). На фоне применения тетрациклинов или хлорамфеникола формируется устойчивость не только к этим антибиотикам, но и к β -лактамам и хинолонам. Активация MAR системы приводит к одновременному снижению количества одного из пориновых белков (OmpF) и повышению активности одной из систем активного выведения.

Снижение проницаемости за счет утраты или снижения количества пориновых белков встречается в ассоциации с продукцией β -лактамаз расширенного спектра. Утрата одного из пориновых белков (D2) *P.aeruginosa* приводит к избирательному снижению чувствительности микроорганизма к имипенему.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение целесообразно коротко суммировать данные о наиболее распространенных механизмах резистентности среди основных клинически значимых микроорганизмов.

Возбудители внебольничных инфекций

Staphylococcus spp. - устойчивость к природным и полусинтетическим пенициллинам, связанная с продукцией β -лактамаз.

S.pneumoniae - устойчивость различного уровня к пенициллину (часть штаммов устойчива к цефалоспорином III поколения), связанная с модификацией ПСБ; высокая частота ассоциированной устойчивости к макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу.

H.influenzae*, *M.catarrhalis - устойчивость к полусинтетическим пенициллинам, связанная с продукцией β -лактамаз.

N.gonorrhoeae - устойчивость к пенициллинам, связанная с продукцией β -лактамаз, устойчивость к тетрациклинам, фторхинолонам.

Shigella spp. - устойчивость к ампициллину, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу.

Salmonella spp. - устойчивость к ампициллину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу. Появление устойчивости к цефалоспорином III поколения и фторхинолонам.

E.coli - при внебольничных инфекциях МВП - возможна устойчивость к ампициллину, ко-тримоксазолу, гентамицину.

Возбудители нозокомиальных инфекций

Enterobacteriaceae - продукция БЛРС (чаще всего среди *Klebsiella spp.*), обуславливающая клиническую неэффективность всех цефалоспоринов; очень высокая частота ассоциированной устойчивости к гентамицину/тобрамицину; в некоторых учреждениях тенденция к росту ассоциированной резистентности к фторхинолонам, амикацину.

Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *S.maltophilia - ассоциированная устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам, иногда карбапенемам.

Enterococcus spp. - ассоциация устойчивости к пенициллинам, высокого уровня устойчивости к аминогликозидам, фторхинолонам и гликопептидам.

Staphylococcus spp. (метициллинорезистентные) - ассоциированная устойчивость к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, фторхинолонам.

2. ОБЩИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Антибиотики – вещества, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов. Под избирательным действием понимают активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток хозяина и действие не на все, а на определенные роды и виды микроорганизмов. Например, фузидиевая кислота обладает высокой активностью в отношении стафилококков, включая метициллинорезистентные, но не действует на пневмококки БГСА.

Антибактериальные препараты делятся на природные (собственно антибиотики, например пенициллин), полусинтетические (продукты модификации природных молекул, например, амоксициллин или цефазолин) и синтетические (например, сульфаниламиды, нитрофураны). В настоящее время такое деление потеряло актуальность, так как ряд природных антибиотиков получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые препараты, называемые антибиотиками (фторхинолоны), *defacto* являются синтетическими соединениями.

Следует отличать антибиотики от антисептиков, которые действуют на микроорганизмы неизбирательно и применяются для их уничтожения в живых тканях, идезинфектантов, предназначенных для неизбирательного уничтожения микроорганизмов вне живого организма (предметы ухода, поверхности и пр.)

Все антибиотики, несмотря на различия химической структуры и механизма действия, объединяет ряд уникальных качеств.

Во-первых, уникальность антибиотиков заключается в том, что, в отличие от большинства других лекарственных средств, их мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма. Во-вторых, актуальность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности). Антибиотикорезистентность является неизбежным биологическим явлением и предотвратить ее практически невозможно. В-третьих, антибиотико-резистентные микроорганизмы представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством. Поэтому борьба с антибиотикорезистентностью в настоящее время приобрела глобальные масштабы.

Выделение бактерицидных и бактериостатических антибиотиков имеет основное практическое значение при лечении тяжелых инфекций, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета, когда обязательно следует назначать бактерицидные препараты. Из фармакокинетических характеристик наиболее важными при выборе препарата являются период полувыведения и биодоступность (для препаратов для приема внутрь).

Таким образом, несмотря на многие общие черты, объединяющие антибактериальные препараты, при их назначении следует учитывать особенности каждого лекарственного средства и результаты их клинического применения, полученные в хорошо контролируемых клинических испытаниях.

3. ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Пенициллины являются первыми антибактериальными препаратами, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу β -лактамовых антибиотиков (β -лактамов), который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное β -лактамовое кольцо. β -лактамы составляют основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

I. Природные:

- Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли
- Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина)
- Бензатин бензилпенициллин
- Феноксиметилпенициллин

II. Полусинтетические:

- изоксазолилпенициллины
Оксациллин
- аминопенициллины
Ампициллин
Амоксициллин
- карбоксипенициллины
Карбенициллин
Тикарциллин
- уреидопенициллины
Азлоциллин
Пиперациллин
- ингибиторозащищенные пенициллины
Амоксициллин/клавуланат
Ампициллин/сульбактам
Тикарциллин/клавуланат
Пиперациллин/тазобактам

Родоначалником пенициллинов (и вообще всех β -лактамов) является бензилпенициллин (пенициллин G, или просто пенициллин), применяющийся в клинической практике с начала 40-х годов. В настоящее время группа пенициллинов включает целый ряд препаратов, которые в зависимости от происхождения, химической структуры и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп. Из природных пенициллинов в медицинской практике применяются бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Другие препараты представляют собой полусинтетические

соединения, получаемые в результате химической модификации различных природных АМП или промежуточных продуктов их биосинтеза.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Пенициллины (и все другие β -лактамы) обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия - пенициллиносвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерий.

Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией особых ферментов - β -лактамаз, разрушающих β -лактамы, - были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы β -лактамаз - клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.

Поскольку пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для β -лактамов нехарактерна.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Природные пенициллины

Характеризуются идентичным антимикробным спектром, но несколько различаются по уровню активности. Величина МПК феноксиметилпенициллина в отношении большинства микроорганизмов, как правило, несколько выше, чем бензилпенициллина.

Эти антибиотики активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., в меньшей степени - в отношении *Enterococcus* spp. Для энтерококков характерны также межвидовые различия в уровне чувствительности к пенициллинам: если штаммы *E. faecalis* обычно чувствительны, то *E. faecium*, как правило, устойчивы.

К природным пенициллинам высокочувствительны листерии (*L. monocytogenes*), эризипелотрикс (*E. rhusiopathiae*), большинство коринебактерий (включая *C. diphtheriae*) и родственных микроорганизмов. Важным исключением является высокая частота устойчивости среди *C. jeikeium*.

Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria* spp., *P. multocida* и *H. ducreyi*.

Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) чувствительны к природным пенициллинам. Практически важным исключением из спектра активности природных пенициллинов являются *B. fragilis* и другие бактериоиды.

Природные пенициллины высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).

Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией β -лактамаз (частота распространения 60-80%) или наличием дополнительного пенициллиносвязывающего белка. В последние годы отмечается рост устойчивости гонококков.

Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины)

В России основным антибиотиком этой группы является оксациллин. По антимикробному спектру он близок к природным пенициллинам, однако уступает им по уровню активности в отношении большинства микроорганизмов. Принципиальным отличием оксациллина от других пенициллинов является устойчивость к гидролизу многими β -лактамазами.

Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым β -лактамазам. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков (включая PRSA) - возбудителей внебольничных инфекций. Активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой β -лактамаз, а с появлением атипичных ПСБ - MRSA.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства Enterobacteriaceae - E.coli, Shigella spp., Salmonella spp. и P.mirabilis, для которых характерен низкий уровень продукции хромосомных β -лактамаз. По активности в отношении шигелл ампициллин несколько превосходит амоксициллин.

Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении Haemophilus spp. Важное значение имеет действие амоксициллина на H.pylori.

По спектру и уровню активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами. Однако листерии более чувствительны к аминопенициллинам.

Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми β -лактамазами.

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как Klebsiella spp., P.vulgaris, C.diversus, а также анаэробов группы B.fragilis, которые синтезируют хромосомные β -лактамазы класса A.

Кроме того, ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией β -лактамаз: стафилококков, гонококков, M.catarrhalis, Haemophilus spp., E.coli, P.mirabilis.

В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией β -лактамаз (например, MRSA, S.pneumoniae), ингибиторозащищенные аминопенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

Спектр действия карбенициллина и тикарциллина в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но уровень активности ниже.

Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства Enterobacteriaceae (за исключением Klebsiella spp., P.vulgaris, C.diversus), а также на P.aeruginosa и другие неферментирующие микроорганизмы. Следует учитывать, что многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы.

Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных β -лактамаз. Негативный эффект некоторых из этих ферментов (класс A) не проявляется в отношении ингибиторозащищенного производного

тикарциллина - тикарциллин/клавуланата, который имеет более широкий антимикробный спектр за счет действия на *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также *B. fragilis*. К нему реже отмечается резистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков. Однако наличие ингибитора β -лактамаз не всегда обеспечивает активность в отношении ряда грамотрицательных бактерий, продуцирующих хромосомные β -лактамазы класса C.

Необходимо также иметь в виду, что тикарциллин/клавуланат не имеет преимуществ перед тикарциллином по действию на *P. aeruginosa*.

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины

Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.

Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S. maltophilia*).

Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подавляющего большинства β -лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.

Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторозащищенного препарата пиперациллин/тазобактама, обладающего наиболее широким спектром (включаящим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, как и в случае с другими ингибиторозащищенными пенициллинами, штаммы, вырабатывающие β -лактамазы класса C, являются устойчивыми к пиперациллин/тазобактаму.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более). Наиболее высокую степень всасывания (93%) имеют специальные растворимые таблетки (флемоксин солютаб). Биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи. Всасывание феноксиметилпенициллина составляет 40-60% (при приеме натощак концентрации в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (35-40%) и оксациллин (25-30%), причем пища значительно уменьшает их биодоступность. Всасывание ингибитора β -лактамаз клавуланата составляет 75% и под влиянием пищи может несколько увеличиваться.

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие концентрации в желчи характерны для уреидопенициллинов. В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается. Распределение ингибиторов β -лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов.

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизмененном виде. Среди ингибиторов β -

лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50%), в меньшей степени - сульбактам (около 25%), еще слабее - тазобактам.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период полувыведения составляет в среднем около 1 ч (кроме «депо-пенициллинов») и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения - почками и через билиарную систему. Их период полувыведения в меньшей степени изменяется при нарушении функции почек.

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама уменьшается при проведении гемодиализа на 30-40%.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина). Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.

ЦНС: головная боль, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень больших доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении больших доз бензилпенициллина прокаина).

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при использовании ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов). При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь применяют антибиотики, активные в отношении *C.difficile* (метронидазол или ванкомицин). Нельзя использовать лоперамид.

Нарушения электролитного баланса: гиперкалиемия (при использовании больших доз бензилпенициллина калиевой соли у больных с почечной недостаточностью, а также при сочетании ее с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ); гипернатриемия (чаще при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов и больших доз бензилпенициллина натриевой соли), которая может сопровождаться появлением или усилением отеков (у пациентов с сердечной недостаточностью), повышением АД.

Местные реакции: болезненность и инфильтрат при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевой соли), флебит при в/в введении (чаще при использовании карбенициллина).

Печень: повышение активности трансаминаз, может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, рвотой (чаще при использовании оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторозащищенных пенициллинов).

Гематологические реакции: понижение уровня гемоглобина, нейтропения (чаще при использовании оксациллина); нарушение агрегации тромбоцитов, иногда с тромбоцитопенией (при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов).

Почки: транзиторная гематурия у детей (чаще при использовании оксациллина); интерстициальный нефрит (очень редко).

Сосудистые осложнения (вызываются бензилпенициллин прокаином и бензатин бензилпенициллином): синдром Онэ - ишемия и гангрена конечностей при введении в

артерию; синдром Николау - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену. Меры профилактики: введение строго в/м в верхний наружный квадрант ягодицы, пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении.

Другие: неаллергическая («ампициллиновая») макулопапулезная сыпь, которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата (при использовании аминопенициллинов).

Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз (при применении амино-, карбокси-, уреидо- и ингибиторозащищенных пенициллинов).

ПОКАЗАНИЯ

1. Природные пенициллины

В настоящее время природные пенициллины целесообразно использовать для эмпирической терапии только инфекций известной этиологии (лабораторно подтвержденных либо отличающихся характерной клинической картиной). В зависимости от особенностей и тяжести течения инфекции возможно применение парентеральных (обычных или пролонгированных) или пероральных лекарственных форм природных пенициллинов.

Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проходят через ГЭБ, они не применяются для лечения тяжелых инфекций.

2. Оксациллин

Подтвержденные или предполагаемые стафилококковые инфекции различной локализации (при подтверждении чувствительности к оксациллину или при незначительном риске распространения метициллинорезистентности).

Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.

3. Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Основные показания для применения этих препаратов совпадают. Назначение аминопенициллинов более обоснованно при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных - при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также при наличии данных о высокой частоте распространения β -лактамазопroduцирующих микроорганизмов.

Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

4. Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

Клиническое значение карбоксипенициллинов в настоящее время уменьшается. В качестве показаний для их применения могут быть рассмотрены нозокомиальные инфекции, вызванные чувствительными штаммами *P.aeruginosa*. При этом карбоксипенициллины следует назначать только в комбинации с другими АМП, активными в отношении синегнойной палочки (аминогликозиды II-III поколения, фторхинолоны).

Показания для применения тикарциллина/клавуланата несколько шире и включают тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции различной локализации, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой.

5. Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины

Уреидопенициллины в комбинации с аминогликозидами применяются при синегнойной инфекции (в случае чувствительности *P.aeruginosa*).

Пиперациллин/тазобактам используется для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергическая реакция на пенициллины. Бензилпенициллин прокаин также противопоказан у пациентов, имеющих аллергию на прокаин (новокаин).

I триместр беременности (амоксциллин/клавуланат).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе с аминогликозидами ввиду их физико-химической несовместимости.

При сочетании ампициллина с аллопурином возрастает риск «ампициллиновой» сыпи.

Применение высоких доз бензилпенициллина калиевой соли в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ предопределяет повышенный риск гиперкалиемии.

Требуется соблюдать осторожность при сочетании пенициллинов, активных в отношении синегнойной палочки, с антикоагулянтами и антиагрегантами ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости. Не рекомендуется сочетать с тромболитиками.

Следует избегать применения пенициллинов в сочетании с сульфаниламидами, так как при этом возможно ослабление их бактерицидного эффекта.

Холестирамин связывает пенициллины в ЖКТ и уменьшает их биодоступность при приеме внутрь.

Пероральные пенициллины могут понижать эффективность пероральных контрацептивов за счет нарушения enteroгепатической циркуляции эстрогенов.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции.

Таблица. Препараты группы пенициллинов.

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	F (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5	6
Природные пенициллины					
Бензилпенициллин (калиевая и натриевая соль)	Пор. д/ин. 250 тыс. ЕД; 500 тыс. ЕД; 1 млн ЕД; 1,5 млн ЕД; 5 млн ЕД; 10 млн ЕД во флак.	10-20	0,5-0,7	Парентерально Взрослые: 4-12 млн ЕД/сут в 4-6 введений; при стрептококковом тонзиллофарингит	Основной природный пенициллин. Преимущественная активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Высокая аллергенность

				е - 500 тыс. ЕД каждые 8-12 ч в течение 10 дней; при менингите и эндокардите - 18-24 млн ЕД/сут в 6 введений Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 50-100 тыс. ЕД/кг/сут в 4 введения; при стрептококковом тонзиллофарингите - 25-50 тыс. ЕД/кг/сут в 2 введения в течение 10 дней; при менингите - 300-400 тыс. ЕД/кг/сут в 6 введений	
Бензилпенициллин прокаин	Пор. д/ин. 600 тыс. ЕД; и 1,2 млн ЕД; во флак.	НД	24	В/м Взрослые: 600 тыс.-1,2 млн ЕД/сут в 1-2 введения Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АПМ у детей»; старше 1 мес: 50-100 тыс. ЕД/кг/сут в 1-2 введения	Не создает высоких концентраций в крови. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, амбулаторные формы пневмококковой пневмонии. При передозировке возможны психические расстройства. Противопоказан при аллергии на прокаин (новокаин)
Бензатин бензилпенициллин	Пор. д/ин. 300 тыс. ЕД; 600 тыс. ЕД; 1,2 млн ЕД; 2,4 млн ЕД во флак.	НД	Несколько дней	В/м Взрослые: 1,2-2,4 млн ЕД однократно; при сифилисе - 2,4 млн ЕД/сут каждые 5-7 дней (2-3 инъекции); для профилактики ревматизма и рецидивирующей рожи - 1,2-2,4 млн ЕД г 1 раз в месяц Дети: 1,2 млн ЕД однократно;	Не создает высоких концентраций в крови. Не допускается внутрисосудистое введение. Показания: сифилис, стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, профилактика скарлатины и рецидивирующей рожи, круглогодичная профилактика ревматизма

				для профилактики ревматизма - 600 тыс.-1,2 млн ЕД г 1 раз в месяц	
Бензилпенициллин (калиевая соль)/бензилпенициллин прокаин/бензатин бензилпенициллин (1:1:1) (Бициллин-3)	Пор. д/ин. 1,2 млн ЕД во флак.	НД	Несколько дней	В/м Взрослые и дети: 1,2 млн ЕД однократно	Не создает высоких концентраций в крови. Не допускается внутрисосудистое введение. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, круглогодичная профилактика ревматизма. Противопоказан при аллергии на прокаин (новокаин)
Бензатин бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаин (4:1) (Бициллин-5)	Пор. д/ин. 1,5 млн ЕД во флак.	НД	Несколько дней	В/м Взрослые и дети: 1,5 млн ЕД однократно; для профилактики ревматизма - 1,5 млн ЕД г 1 раз в месяц	См. Бициллин-3
Феноксиметилпенициллин	Табл. 0,1 г; 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г; 1 млн ЕД; 1,2 млн МЕ Табл. раств. 600 тыс. МЕ; 1 млн МЕ Драже 100 тыс. ЕД Пор. д/сусп. д/приема внутрь 0,3 г; 0,6 г; 1,2 г; 300 тыс. МЕ/5 мл Гран. д/сусп. д/приема внутрь 125 мг/5 мл; 300 тыс. МЕ/5 мл Сир. 400 мг/мл; 750 тыс. МЕ/5 мл Кап. д/приема внутрь 150 тыс. МЕ/мл	40-60	0,5-1,0	Внутрь Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите - 0,25 г каждые 8-12 ч в течение 10 дней; для профилактики ревматизма - 0,25 г каждые 12 ч. Дети: 30-40 мг/кг/сут в 4 приема; при стрептококковом тонзиллофарингите - 0,125-0,25 г каждые 8-12 ч в течение 10 дней	Не создает высоких концентраций в крови. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней степени тяжести, круглогодичная профилактика ревматизма
Изоксазолилпенициллины					
Оксациллин	Капс. 0,25 г Табл. 0,25 г; 0,5 г Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г во флак.	25-30	0,5-0,7	Внутрь Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6 ч за 1 ч до еды Дети: до 1 мес. см.	Антистафилококковый пенициллин. При приеме внутрь не создает высоких концентраций в крови. Показания:

				раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 40- 60 мг/кг/сут в 3-4 приема (но не более 1,5 г/сут) Парентерально Взрослые: 4-12 г/сут в 4-6 введений Дети: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений	стафилококковые инфекции (кроме вызванных MRSA)
Аминопенициллины					
Ампицилли н	Табл. 0,125 г; 0,25 г Капс. 0,25 г; 0,5 г Сусп. д/приема внутри 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл Пор.д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г Пор.д/сусп. д/приема внутри 5 г Сир., 0,25 г/5 мл Пор.д/кап. д/приема внутри для детей 100 мг/мл	35-40	1,0	Внутри Взрослые: 0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до еды Дети: 30-50 мг/кг/сут в 4 приема Парентерально Взрослые: 2-6 г/сут в 4 введения; при менингите и эндокардите - 8-12 г/сут в 4-6 введений Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 50- 100 мг/кг/сут в 4 введения; при менингите - 0,3 г/кг/сут в 6 введений	Спектр активности расширен за счет E.coli, сальмонелл, шигелл, не продуцирующих β- лактамазы штаммов H.influenzae. При приеме внутри не создает высоких концентраций в крови. Может вызывать неаллергическую сыпь
Амоксицил лин	Табл. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г; 0,375 г; 0,75 г; 1,0 г Табл. раств. 0,75 г; 1,0 г Капс. 0,25 г; 0,5 г Кап.д/приема внутри 100 мг/мл Гран.д/сусп. д/приема внутри 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл	75-95	1-1,3	Внутри Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 8 ч; для профилактики эндокардита - 3,0 г однократно Дети: 30-60 мг/кг/сут в 3 приема	Биодоступность не зависит от пищи. Показания: инфекции ДП и МВП легкой и средней степени тяжести; эрадикация H.pylori; профилактика эндокардита
Карбоксипенициллины					
Карбеници ллин	Пор.д/ин. 1,0 г во флак.	10-20	1	В/в Взрослые и дети: 0,4-0,6 г/кг/сут в	Главное клиническое значение - активность в отношении P.aeruginosa,

				6-8 вве-дений Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30-60 мин	но сейчас многие штаммы устойчивы. Низкая активность в отношении грамположительных кокков. Может вызывать электролитные расстройства, нарушение агрегации тромбоцитов, флебит
Уреидопенициллины					
Азлоцилли н	Пор.д/ин. 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г; 4,0 г во флак.	НД	1	В/в Взрослые: 0,2-0,35 г/кг/сут в 4-6 введений Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 0,2- 0,3 г/кг/сут в 4 введения Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин	Спектр расширен за счет Enterobacteriaceae и неферментирующих бактерий. Главное клиническое значение - активность в отношении P.aeruginosa, но сейчас многие штаммы устойчивы. Переносится лучше, чем карбенициллин
Пиперацил лин	Пор.д/ин. 1,0 г; 2,0 г; 3,0 г; 4,0 г во флак.	НД	1	В/в Взрослые: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений Дети: 0,15-0,3 г/кг/сут в 3-4 введения Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин	Спектр расширен за счет Enterobacteriaceae и неферментирующих бактерий. Главное клиническое значение - активность в отношении P.aeruginosa, но сейчас многие штаммы устойчивы. Переносится лучше, чем карбенициллин
Ингибиторозащитные пенициллины					
Амоксицил лин/ клавуланат	Пор.д/сусп. д/приема внутрь 0,156 г/5 мл для детей; 0,312 г/ 5 мл Табл. 0,375 г; 0,625 г; 1,0 г Пор.д/кап. 0,063 г/мл Пор.лиоф. д/ин. 0,6 г; 1,2 г	90/75	1,3/1	Внутрь (во время еды) Взрослые: 0,375- 0,625 г каждые 8- 12 ч Дети: 40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема В/в Взрослые: 1,2 г каждые 6-8 ч. Дети: 40-60 мг/кг/сут (по	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β- лактамазы штаммов H.influenzae, представителей Enterobacteriaceae и B.fragilis. Более широкие возможности при инфекциях ДП и МВП. Может использоваться при инфекциях кожи и мягких тканей,

				амоксциллину) в 3 введения	интраабдоминальных инфекциях, для профилактики в хирургии
Ампициллин/ сульбактам (Сультамициллин) Ампициллин/ сульбактам	Табл. 0,375 г Пор.д/сusp. д/приема внутрь 0,25 г/5 мл Пор.лиоф. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 0,75 г; 1,0 г; 1,5 г; 3,0 г во флак.	НД	1/1	Внутрь Взрослые: 0,375-0,75 г каждые 12 ч Дети: 50 мг/кг/сут в 2 приема Парентерально Взрослые: 1,5-12 г/сут в 3-4 введения Дети: 150 мг/кг/сут в 3-4 введения	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов H.influenzae, некоторых представителей Enterobacteriaceae и V.fragilis. Более широкие возможности при инфекциях ДП и МВП. Может использоваться при инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, для профилактики в хирургии
Тикарциллин/ клавуланат	Пор.лиоф. д/инф. 1,6 г и 3,2 г во флак.	НД	1/1	В/в Взрослые: 3,1 г каждые 6-8 ч, при тяжелых инфекциях - каждые 4 ч Дети: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов Enterobacteriaceae и V.fragilis. Применяется при нозокомиальных инфекциях
Пиперациллин/ тазобактам	Пор.лиоф. д/инф. 2,25 г и 4,5 г во флак.	НД	1/1	В/в Взрослые и дети старше 12 лет: 2,25-4,5 г каждые 6-8 ч Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин	Широкий спектр, охватывающий большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, V.fragilis. Применяется при нозокомиальных инфекциях. Не назначается детям до 12 лет

НД – нет данных

4. ГРУППА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Цефалоспорины относятся к β -лактамам и представляют один из наиболее обширных классов АМП. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов, причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех АМП. Показания к применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами предопределяют одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
П а р е н т е р а л ь н ы е			
Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим
		Цефтриаксон	
		Цефтазидим	
		Цефоперазон	
		Цефоперазон/сульбактам	
П е р о р а л ь н ы е			
Цефалексин	Цефуроксим аксетил	Цефиксим	
Цефадроксил	Цефаклор	Цефтибутен	

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий (см. «Группа пенициллинов»).

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков, метициллинорезистентных стафилококков и *L.monocytogenes*. Коагулазонегативные стафилококки, как правило, менее чувствительны к цефалоспорином, чем *S.aureus*.

1. Цефалоспорины I поколения

Характеризуются сходным антимикробным спектром, однако препараты, предназначенные для приема внутрь (цефалексин, цефадроксил), несколько уступают парентеральным (цефазолин).

Антибиотики активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus* spp. По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопенициллинам и большинству более поздних цефалоспоринов. Клинически важной особенностью является отсутствие активности в отношении энтерококков и листерий.

Несмотря на то, что цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых β -лактамаз, отдельные штаммы, являющиеся гиперпродуцентами этих ферментов, могут проявлять к ним умеренную устойчивость. Пневмококки проявляют полную перекрестную устойчивость к цефалоспорином I поколения и пенициллинам.

Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий. Они эффективны против *Neisseria* spp., однако клиническое значение этого факта ограничено. Активность в отношении *H.influenzae* и *M.catarrhalis* клинически незначима.

Другие энтеробактерии, *Pseudomonas* spp. и неферментирующие бактерии устойчивы.

Ряд анаэробов чувствителен, устойчивость проявляют *B.fragilis* и родственные микроорганизмы.

2. Цефалоспорины II поколения

Между двумя основными представителями этого поколения - цефуроксимом и цефаклором - существуют определенные различия. При сходном антимикробном спектре цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Оба препарата неактивны в отношении энтерококков, метициллинорезистентных стафилококков и листерий.

Пневмококки проявляют перекрестную устойчивость к цефалоспорином II поколения и пенициллину.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Оба препарата активны в отношении *Neisseria* spp., но клиническое значение имеет только активность цефуроксима в отношении гонококков. Цефуроксим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp., поскольку устойчив к гидролизу их β -лактамазами, в то время как цефаклор частично разрушается этими ферментами.

Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны не только *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P.mirabilis*, но и *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*. При продукции перечисленными микроорганизмами β -лактамаз широкого спектра они сохраняют чувствительность к цефуроксиму (в меньшей степени – к цефаклору), выработка β -лактамаз расширенного спектра опосредует формирование устойчивости.

Некоторые штаммы *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* могут проявлять умеренную чувствительность к цефуроксиму *in vitro*, однако клиническое применение этого антибиотика при инфекциях, вызываемых перечисленными микроорганизмами, нецелесообразно.

Псевдомонады, другие неферментирующие микроорганизмы, анаэробы группы *B.fragilis* устойчивы к цефалоспорином II поколения.

3. Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения наряду с общими чертами характеризуются определенными особенностями.

Базовыми антибиотиками этой группы являются цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичные по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus* spp., при этом значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону. Эта же закономерность характерна и для зеленящих стрептококков. Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA, в несколько

меньшей степени - в отношении КНС. Коринебактерии (кроме *C. jeikeium*), как правило чувствительны.

Энтерококки, метициллинорезистентные стафилококки, *L. monocytogenes*, *B. anthracis* и *B. cereus* - устойчивы.

Цефотаксим и цефтриаксон высокоактивны в отношении менингококков, гонококков, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, в том числе и в отношении штаммов с пониженной чувствительностью к пенициллину, независимо от механизма устойчивости.

Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие β -лактамазы широкого спектра. Устойчивость *E. coli* и *Klebsiella* spp. чаще всего обусловлена продукцией БЛРС. Устойчивость *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Serratia* spp., *M. morganii*, *P. stuartii*, *P. rettgeri* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса C.

Цефотаксим и цефтриаксон иногда бывают активны *in vitro* в отношении некоторых штаммов *P. aeruginosa*, других неферментирующих микроорганизмов и *B. fragilis*, однако их никогда не следует применять при соответствующих инфекциях.

Цефтазидим и цефоперазон по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. К их отличительным характеристикам можно отнести следующие:

- выраженная (особенно у цефтазидима) активность в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;
- существенно меньшая активность в отношении стрептококков, прежде всего *S. pneumoniae*;
- высокая чувствительность к гидролизу β -лактамазами расширенного спектра; цефоперазон частично разрушается также β -лактамазами широкого спектра.

Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона по следующим параметрам:

- отсутствие значимой активности в отношении *Staphylococcus* spp.;
- цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков и зеленящих стрептококков;
- оба препарата неактивны или малоактивны в отношении *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Serratia* spp., *M. morganii*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*.

4. Цефалоспорины IV поколения

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами класса C. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:

- высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;
- активность в отношении микроорганизмов - гиперпродуцентов хромосомных β -лактамаз класса C, таких как: *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Serratia* spp., *M. morganii*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*;

- более высокую устойчивость к гидролизу БЛРС (однако клиническое значение этого факта окончательно неясно).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зависит от конкретного препарата и варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться при наличии пищи. Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизуется с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу. Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при в/м введении.

Цефалоспорины распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон. Цефалоспорины, особенно цефуроксим и цефтазидим, хорошо проникают во внутриглазную жидкость, но не создают терапевтических уровней в задней камере глаза.

Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III поколения - цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к IV поколению. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.

Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется. Исключение составляет цефотаксим, который биотрансформируется с образованием активного метаболита. Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения - почками и печенью. Период полувыведения большинства цефалоспоринов колеблется в пределах 1-2 ч. Более длительный период полувыведения имеют цефиксим, цефтибутен (3-4 ч) и цефтриаксон (до 8,5 ч), что обеспечивает возможность их назначения 1 раз в сутки. При почечной недостаточности режимы дозирования цефалоспоринов (кроме цефтриаксона и цефоперазона) требуют коррекции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок. Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.

Гематологические реакции: положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.

ЦНС: судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек).

Печень: повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона). Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестаз и псевдохолелитиаз.

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование. Меры

помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь назначают антибиотики, активные в отношении *C.difficile* (метронидазол или ванкомицин). Нельзя использовать лоперамид.

Местные реакции: болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебиты - при в/в введении.

Другие: кандидоз полости рта и влагалища.

ПОКАЗАНИЯ

Основным показанием для применения в настоящее время является периперационная профилактика в хирургии. Они используются также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Рекомендации к применению для лечения инфекций МВП и дыхательных путей на сегодняшний день следует рассматривать как недостаточно обоснованные в связи с их узким спектром активности и широким распространением устойчивости среди потенциальных возбудителей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергическая реакция на цефалоспорины.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч.

При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками.

В случае употребления алкоголя на фоне лечения цефоперазоном может развиваться дисульфирамоподобная реакция.

При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

Таблица 1. Препараты группы цефалоспоринов.

Основные характеристики и особенности применения внутрь

МНН	Лекарственная форма	F (внутрь), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5	6
Цефалексин	Табл. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г Капс. 0,25 г; 0,5 г Гран.д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл во флак. по 60 мл Пор.д/р-ра	95	1	Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите - 0,5 г каждые 12 ч в течение 10 дней Дети: 45 мг/кг/сут в 3 приема; при стрептококковом	Цефалоспорин I поколения. Преимущественная активность в отношении грамположительных кокков. Показания: тонзиллофарингит, нетяжелые инфекции

	д/приема внутри 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл; 0,5 г/5 мл во флак.			тонзиллофарингите - 12,5-25 мг/кг каждые 12 ч в течение 10 дней	кожи, мягких тканей, костей и суставов
Цефадроксил	Гран.д/сусп. 0,125 г/5 мл 0,25 г/5 мл во флаконах. Капс. 0,25 г; 0,5 г Табл. дисп. 1,0 г. Табл. 1,0 г.	95	1,5	Взрослые: 1,0-2,0 г в сутки в 1-2 приема; при стрептококковой ангине - 0,5 г каждые 12 ч или 1,0 г каждые 24 ч в течение 10 дней Дети: 30-50 мг/кг/сут в 1-2 приема; при стрептококковой ангине – 15 мг/кг каждые 12 ч или 30 мг/кг каждые 24 ч в течение 10 дней.	Цефалоспорин I поколения. <i>Отличие от цефалексина</i> – меньшая кратность приема.
Цефутоксим аксетил	Гран.д/сусп. 0,125 г/5 мл 0,25 г/5 мл во флаконах. Гран.д/сусп. 0,125 г/5 мл 0,25 г/5 мл саше Табл. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г	50-70 (во время еды) 37 (натоша к)	1,2- 1,5	Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 12 ч во время еды; при стрептококковой ангине - 0,25 г х 2 раза в сутки во время еды в течение 10 дней Дети: 30 мг/кг/сут в 2 приема во время еды; при среднем отите - 40 мг/кг/сут в 2 приема во время еды; при стрептококковой ангине - 20 мг/кг/сут в 2 приема во время еды в течение 10 дней	Цефалоспорин II поколения. Более активен в отношении пневмококков и грамотрицательных бактерий. Пища повышает биодоступность. Показания: инфекции ДП, МВП, кожи и мягких тканей. Может использоваться для ступенчатой терапии после парентерального цефутоксима
Цефаклор	Капс. 0,25 г; 0,5 г Пор.д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл во флак. Сусп. д/приема внутри 0,125 г/5 мл во	95	0,5-1	Взрослые: 0,25-0,5 г х 3 раза в сутки (при стрептококковой ангине в течение 10 дней) Дети: 20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема (при стрептококковой	Цефалоспорин II поколения. <i>Отличия от цефутоксима аксетила:</i> - менее устойчив к β- лактамазам; - менее активен в отношении пневмококков,

	флак. Гран. 0,125 г; 0,25 г; 0,375 г в пак. Табл. 0,5 г Табл. рег. высвоб. 0,375 г; 0,5 г; 0,75 г			ангине в течение 10 дней)	H.influenzae и M. catarrhalis
Цефиксим	Капс. 0,1 г; 0,2 г; 0,4 г Сусп. д/приема внутри 0,1 г/5 мл Пор.д/сусп. 0,1 г/5 мл	40-50	3-4	Взрослые: 0,4 г/сут в 1-2 приема Дети старше 6 мес: 8 мг/кг/сут в 1-2 приема	Цефалоспорин III поколения. Расширенный спектр активности в отношении грамотрицательных бактерий. Показания: инфекции ДП и МВП. Может использоваться для ступенчатой терапии после парентеральных цефалоспоринов III поколения
Цефтибутен	Капс. 0,2 г; 0,4 г Пор.д/сусп. 0,036 г/мл во флак.	65	3-4	Взрослые: 0,4 г/сут в один прием Дети: 9 мг/кг/сут в 1-2 приема	Цефалоспорин III поколения. <i>Отличия от цефиксима:</i> - более высокая биодоступность; - менее активен в отношении пневмококков

Таблица 2. Препараты группы цефалоспоринов.

Основные характеристики и особенности парентерального применения

МНН	Лекарственная форма	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5
Цефазолин	Пор.д/ин. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г; 10,0 г во флаконах	1,5-2	В/в и в/м Взрослые: 2,0-6,0 г/сут в 2-3 введения; для профилактики - 1,0-2,0 г за 0,5-1 ч до операции (если операция более 3 ч: повторно через 4 ч) Дети: 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения	Цефалоспорин I поколения. Преимущественная активность в отношении грамположительных кокков. Показания: периоперационная профилактика в хирургии, амбулаторные инфекции кожи и мягких тканей
Цефутоксим	Пор.д/ин. 0,25 г; 0,75 г; 1,5 г во флаконах	1,5	В/в и в/м Взрослые: 2,25-4,5 г/сут в 3 введения; для профилактики - 1,5 г за 0,5-1 ч до операции (если операция более 3 ч: повторно через 4 ч) Дети: 50-100 мг/кг/сут в 3-4 введения	Цефалоспорин II поколения. Более активен в отношении пневмококков и грамотрицательных бактерий. Показания: внебольничная пневмония, инфекции МВП, кожи и мягких тканей, периоперационная профилактика.
Цефотаксим	Пор.д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флаконах	1	В/в и в/м Взрослые: 3,0-8,0 г/сут в 3-4 введения; при менингите - 12-16 г/сут в 4-6 введений; при неосложненной гонорее - 0,5 г в/м однократно Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения; при менингите - 0,2 г/кг/сут в 4-6 введений	Базовый цефалоспорин III поколения. Высокая активность в отношении стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов. Показания: тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции, менингит, острая гонорея
Цефтриаксон	Пор.д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	6-8,5	В/в и в/м Взрослые: 1,0-2,0 г/сут в одно введение; при менингите - 2,0-4,0 г/сут в 2 введения; при острой гонорее - 0,25 г в/м однократно Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение антибактериальных препаратов у детей»; старше 1 мес: 20-75 мг/кг/сут в 1-2 введения;	Базовый цефалоспорин III поколения. <i>Отличия от цефотаксима:</i> - длительный T _{1/2} ; - экскреция с мочой и с желчью; - может вызывать псевдохолелитиаз

			при менингите - 100 мг/кг/сут в 2 введения (но не более 4,0 г/сут); при остром среднем отите - 50 мг/кг в/м, 1-3 инъекции (но не более 1,0 г на введение)	
Цефтазидим	Пор.д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флаконах	1,5-2	В/в и в/м Взрослые: 3,0-6,0 г/сут в 2-3 введения (при синегнойной инфекции - 3 раза в сутки) Дети: 30-100 мг/кг/сут в 2-3 введения; при менингите - 0,2 г/кг/сут в 3 введения	Цефалоспорины III поколения, активный в отношении синегнойной палочки. Менее активен в отношении стрептококков. Показания: инфекции при выявлении или высокой вероятности <i>P.aeruginosa</i> и других неферментирующих микроорганизмов; инфекции на фоне нейтропении
Цефоперазон	Пор.д/ин. 1,0 г; 2,0 г во флаконах	1,5-2,5	В/в и в/м Взрослые: 4-12 г/сут в 2 введения (при синегнойной инфекции каждые 6 ч) Дети: 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения	Цефалоспорины III поколения, активный в отношении синегнойной палочки. <i>Отличия от цефтазидима:</i> - менее активен в отношении <i>P.aeruginosa</i> ; - выводится не только с мочой, но и с желчью; - хуже проникает через ГЭБ; - может вызывать гипопротромбинемию и дисульфирамоподобную реакцию
Цефепим	Пор.д/ин. 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флаконах	2	В/в и в/м Взрослые: 2,0-4,0 г/сут в 2 введения Дети старше 2 мес: 50 мг/кг/сут в 3 введения; при муковисцидозе - 0,15 г/кг/сут в 3 введения (но не более 2,0 г/сут)	Цефалоспорины IV поколения. Высокая активность в отношении энтеробактерий, <i>P.aeruginosa</i> и других неферментирующих микроорганизмов. Активность в отношении некоторых штаммов, устойчивых к III поколению цефалоспоринов. Более высокая устойчивость к β -лактамазам широкого и расширенного спектра действия. Показания: тяжелые нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой; инфекции на фоне нейтропении

5. ГРУППА КАРБАПЕНЕМОВ

Карбапенемы (**имипенем** и **меропенем**) относятся к β -лактамам. По сравнению с пенициллинами и цефалоспоридами, они более устойчивы к гидролизующему действию бактериальных β -лактамаз, обладают более широким спектром активности и применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозокомиальные. Чаще они используются как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Карбапенемы оказывают мощное бактерицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной стенки бактерий. По сравнению с другими β -лактамами карбапенемы способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и, кроме того, оказывать в отношении них выраженный постантибиотический эффект.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Карбапенемы действуют на многие грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы.

К карбапенемам чувствительны стафилококки (кроме метициллинорезистентных), стрептококки, включая *S.pneumoniae* (по активности в отношении пенициллинорезистентных пневмококков карбапенемы уступают ванкомицину), гонококки, менингококки.

Карбапенемы высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганелла), в том числе в отношении штаммов, резистентных к цефалоспоридам III-IV поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам. Несколько ниже активность в отношении протей, серрации, *H.influenzae*. Большинство штаммов *P.aeruginosa* изначально чувствительны, но в процессе применения карбапенемов отмечается нарастание резистентности.

Карбапенемы относительно слабо действуют на *B.cereus*, устойчивым является *S.maltophilia*.

Карбапенемы высокоактивны в отношении спорообразующих (кроме *C.difficile*) и неспорообразующих (включая *B. fragilis*) анаэробов.

Вторичная устойчивость микроорганизмов (кроме *P.aeruginosa*) к карбапенемам развивается редко. Для устойчивых возбудителей (кроме *P.aeruginosa*) характерна перекрестная резистентность к имипенему и меропенему.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. При воспалении оболочек мозга проникают через ГЭБ, создавая концентрации в СМЖ, равные 15-20% уровня в плазме крови. Карбапенемы не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации.

В связи с тем, что имипенем инактивируется в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I и при этом не создается терапевтических концентраций в моче, он

используется в комбинации с циластатином, который является селективным ингибитором дегидропептидазы I.

При проведении гемодиализа карбапенемы и циластатин быстро удаляются из крови.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, отек Квинке, лихорадка, бронхоспазм, анафилактический шок.

Местные реакции: флебит, тромбофлебит.

ЖКТ: глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит. Меры помощи: при появлении тошноты или рвоты следует уменьшить скорость введения; при развитии диареи - применять каолин- или аттапульгитсодержащие антидиарейные препараты; при подозрении на псевдомембранозный колит - отмена карбапенемов, восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости - назначение метронидазола или ванкомицина внутрь.

ЦНС: головокружение, нарушения сознания, тремор, судороги (как правило, только при использовании имипенема). Меры помощи: при развитии выраженного тремора или судорог необходимо уменьшить дозу имипенема или отменить его, в качестве противосудорожных препаратов следует использовать бензодиазепины (диазепам).

Другие: гипотензия (чаще при быстром внутривенном введении).

ПОКАЗАНИЯ

Лечение серьезных инфекций у детей и взрослых, вызванных одним или несколькими чувствительными к препарату возбудителями, а также эмпирическая терапия при подозрении на бактериальную инфекцию у взрослых больных с фебрильными эпизодами на фоне нейтропении, в качестве монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергическая реакция на карбапенемы. Имипенем/циластатин нельзя применять также при аллергической реакции на циластатин.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β -лактамами (пенициллинами, цефалоспорины или монобактамами) ввиду их антагонизма. Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

Таблица. Препараты группы карбапенемов.

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5
Имипенем/циластатин	Пор.д/инф. 0,5 г; 0,75 г в ампулах	1	В/в Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6-8 ч Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение антибактериальных препаратов у детей»; старше 1 мес: 60-100 мг/кг/сут на 3-4 введения; при менингите: 120 мг/кг/сут на 4 введения	Нейротоксичен. Не применяется при менингите.
Меропенем	Пор.д/инф. 0,5 г; 1,0 г	1	В/в Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 8 ч; при менингите 2,0 г каждые 8 ч Дети старше 3 мес: 10-20 мг/кг каждые 8 ч; при менингите - 40 мг/кг каждые 8 ч	<i>Отличия от имипенема:</i> - более активен в отношении грамотрицательных бактерий; - менее активен в отношении стафилококков и стрептококков; - не инактивируется в почках; - не обладает просудорожной активностью; - реже вызывает тошноту и рвоту; - не применяется при инфекциях костей и суставов, бактериальном эндокардите; - не применяется у детей до 3 мес - можно вводить болюсно в течение 5 мин - нет в/м лекарственной формы

6. ГРУППА МОНОБАКТАМОВ

Из монобактамов, или моноциклических β-лактамов, в клинической практике применяется один антибиотик - **азтреонам**. Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Азтреонам обладает бактерицидным эффектом, который связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим β -лактамазам, продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается β -лактамазами стафилококков, бактероидов и β -лактамазами расширенного спектра.

Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae (E.coli, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и P.aeruginosa, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам, уреидопенициллинам и цефалоспорином.

Азтреонам не действует на ацинетобактер, S.maltophilia, B.cereus, грамположительные кокки и анаэробы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Азтреонам применяется только парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, через плаценту и проникает в грудное молоко. Очень незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60-75% в неизменном виде. Период полувыведения при нормальной функции почек и печени составляет 1,5-2 ч, при циррозе печени может увеличиваться до 2,5-3,5 ч, при почечной недостаточности - до 6-8 ч. При проведении гемодиализа концентрация азтреонама в крови понижается на 25-60%.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

Аллергические реакции (значительно реже, чем при использовании других β -лактамов): сыпь, крапивница, анафилактический шок.

Местные реакции: флебит при в/в введении, боль и отечность в месте инъекции при в/м введении.

ПОКАЗАНИЯ

Азтреонам является препаратом резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями.

Учитывая узкий антимикробный спектр действия азтреонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций его следует назначать в сочетании с препаратами, активными в отношении грамположительных кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкозамиды, ванкомицин) и анаэробов (метронидазол).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на азтреонам в анамнезе.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не рекомендуется применять азтреонам в сочетании с карбапенемами ввиду возможного антагонизма. Не следует смешивать азтреонам в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

Таблица. Препараты группы монобактамов.

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5
Азтреонам	Пор.д/ин. 0,5; 1,0 г во флаконах	1,5-2	В/в или в/м Взрослые: 3,0-8,0 г/сут в 3-4 введения; при синегнойной инфекции - до 12,0 г/сут; при инфекциях МВП - 1,0-3,0 г/сут в 2-3 введения Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение антибактериальных препаратов у детей»; старше 1 мес: 30 мг/кг каждые 6-8 ч; при муковисцидозе - 50 мг/кг каждые 6 ч	Препарат резерва при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями. Доза корректируется при нарушении функции почек (см. раздел «Применение антибактериальных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью»). При циррозе печени доза уменьшается на 20-25 %

7. ГРУППА АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Аминогликозиды являются одним из ранних классов антибиотиков. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов.

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза. Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно.

Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду. Однако учет факторов риска, однократное введение всей суточной дозы, короткие курсы терапии могут уменьшить степень проявления нежелательные реакции.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. Степень антибактериальной активности аминогликозидов зависит от их концентрации. При совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоридами наблюдается синергизм в отношении некоторых грамотрицательных и грамположительных аэробных микроорганизмов.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Для аминогликозидов II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Аминогликозиды активны в отношении стафилококков, кроме метициллинорезистентных штаммов. Стрептомицин и канамицин действуют на *M.tuberculosis*, в то время как амикацин более активен в отношении *M.avium* и других атипичных микобактерий. Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Аминогликозиды неактивны в отношении *S.pneumoniae*, *S.maltophilia*, *B.cereacia*, анаэробов (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.). Более того, резистентность *S.pneumoniae*, *S.maltophilia* и *B.cereacia* к аминогликозидам может быть использована при идентификации этих микроорганизмов.

Несмотря на то, что аминогликозиды *in vitro* активны в отношении гемофил, шигелл, сальмонелл, легионелл, клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных этими возбудителями, не была установлена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина). После в/м введения всасываются быстро и полностью. Пиковые концентрации развиваются через 30 мин после окончания в/в инфузии и через 0,5-1,5 ч после в/м введения.

Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у различных пациентов, поскольку зависят от объема распределения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объем распределения аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости. Способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в СМЖ достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в моче. Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии пациента. У больных с лихорадкой она может увеличиваться, при понижении функции почек значительно замедляется. У людей пожилого возраста в результате уменьшения

клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2-4 ч, у новорожденных - 5-8 ч, у детей - 2,5-4 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Почки: нефротоксический эффект может проявляться повышенной жаждой, значительным увеличением или уменьшением количества мочи, понижением клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови. Факторы риска: исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, петлевые диуретики, циклоспорин). Меры контроля: повторные клинические анализы мочи, определение креатинина сыворотки крови и расчет клубочковой фильтрации каждые 3 дня (при уменьшении этого показателя на 50% аминогликозид следует отменить).

Ототоксичность: понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах. Факторы риска: пожилой возраст, исходное нарушение слуха, большие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других ототоксичных препаратов. Меры профилактики: контроль слуховой функции, включая проведение аудиометрии.

Вестибулотоксичность: нарушение координации движений, головокружение. Факторы риска: пожилой возраст, исходные вестибулярные расстройства, высокие дозы, длительные курсы лечения. Меры профилактики: контроль функции вестибулярного аппарата, включая проведение специальных проб.

Нервно-мышечная блокада: угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), одновременное применение миорелаксантов, нарушение функции почек. Меры помощи: в/в введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

ЦНС: головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги; при использовании стрептомицина возможно появление ощущения жжения, онемения или парестезий в области лица и полости рта.

Аллергические реакции (сыпь и др.) встречаются редко.

Местные реакции (флебит при в/в введении) отмечаются редко.

ПОКАЗАНИЯ

Основными показаниями к применению аминогликозидов являются тяжелые системные инфекции, вызываемые главным образом аэробными грамотрицательными бактериями и стафилококками. Иногда их назначают эмпирически в виде монотерапии, чаще — при подозрении на смешанную этиологию (в большинстве случаев в сочетании с β -лактамами, гликопептидами или антиаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей).

Аминогликозиды показаны для лечения опасных инфекционных заболеваний, а также применяются в комбинированной терапии туберкулеза. По особым показаниям их назначают внутрь.

Аминогликозиды не рекомендуется использовать для монотерапии стафилококковых инфекций, так как существуют другие эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

Аминогликозиды не следует применять для лечения неосложненных инфекций МВП, за исключением случаев, когда возбудитель устойчив к другим, менее токсичным антибиотикам.

ПРАВИЛА ДОЗИРОВАНИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

У взрослых пациентов могут осуществляться два режима назначения аминогликозидов: традиционный, когда их вводят 2-3 раза в сутки (например, стрептомицин, канамицин и амикацин - 2 раза; гентамицин, тобрамицин и нетилмицин - 2-3 раза), и однократное введение всей суточной дозы.

Однократное введение всей суточной дозы аминогликозида позволяет оптимизировать терапию препаратами данной группы. Многочисленные клинические испытания показали, что эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов такая же, как и при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени. К тому же при однократном введении суточной дозы уменьшаются экономические затраты. Однако такой режим назначения аминогликозидов не должен использоваться при лечении инфекционного эндокардита.

На выбор дозы аминогликозидов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, функция почек.

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм массы тела. Учитывая, что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, должна быть проведена коррекция дозы. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. В то же время у истощенных пациентов доза увеличивается на 25%.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные дозы аминогликозидов, при инфекциях МВП - минимальные или средние. Максимальные дозы не следует назначать людям пожилого возраста.

У пациентов с почечной недостаточностью дозы аминогликозидов обязательно должны понижаться. Это достигается либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервалов между введениями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на аминогликозиды.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с β -лактамными антибиотиками или гепарином вследствие физико-химической несовместимости.

Усиление токсических эффектов при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином.

Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Индометацин, фенилбутазон и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять скорость выведения аминогликозидов.

Таблица. Препараты группы аминогликозидов.

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5
Стрептомицин	Пор.д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г Р-р д/ин. 0,1 г; 0,2 г; 0,5 г	Для всех препаратов: взрослые 2-4 ч, дети 2,5-4 ч, новорожденные 5-8 ч	Парентерально Взрослые и дети: 15 мг/кг/сут (но не более 2,0 г/сут) в 1-2 введения При туберкулезе: Взрослые - 1,0 г/сут в/м (пациентам старше 40 лет - 0,75 г/сут) в одно введение, 2 раза в неделю Дети - 20 мг/кг/сут в одно введение, 2 раза в неделю	Более выражена ото- и вестибулотоксичность. Показания: туберкулез (препарат I ряда), инфекционный эндокардит, бруцеллез, туляремия, чума, раневая инфекция после укуса крысы.
Неомицин	Табл. 0,1 г и 0,25 г		Внутрь Взрослые: по 0,5 г каждые 6 ч в течение 1-2 дней	Самый токсичный аминогликозид. Применяется для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (в сочетании с эритромицином)
Канамицин	Табл. 0,125 г и 0,25 г Пор.д/ин. 0,5 г; 1,0 г Р-р д/ин. 5 % во флаконах по 10 мл и 5 мл		Внутрь Взрослые: 8-12 г/сут в 4 приема Парентерально Взрослые и дети: 15 мг/кг/сут в 1-2 введения	Устаревший аминогликозид. Высокая ото- и нефротоксичность. Сохраняет свое значение как противотуберкулезный препарат II ряда. Применяется для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (в сочетании с эритромицином)
Гентамицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,02 г/мл; 0,04 г/мл; 0,06 г/мл в ампулах		Парентерально Взрослые и дети старше 1 мес: 3-5 мг/кг/сут в 1-2 введения Новорожденные: см. раздел «Применение антибактериальных препаратов у детей»	Основной аминогликозид II поколения. <i>Отличия от аминогликозидов I поколения:</i> - активен в отношении <i>P.aeruginosa</i> (но в настоящее время многие штаммы резистентны); - не действует на <i>M.tuberculosis</i> ; - по сравнению со стрептомицином более нефротоксичен, но менее ото- и вестибулотоксичен. При эмпирическом лечении

				нозокомиальных инфекций следует учитывать региональные данные о резистентности микрофлоры
Тобрамицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,04 г/мл в амп. Пор.д/ин. 0,08 г		Парентерально Взрослые и дети: 3-5 мг/кг/сут в 1-2 введения Новорожденные: см. раздел «Применение антибактериальны х препаратов у детей»	<i>Отличия от гентамицина:</i> - более активен в отношении P.aeruginosa; - не действует на энтерококки; - несколько менее нефротоксичен
Нетилмицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,025 г/мл во флаконах		Парентерально Взрослые, дети и новорожденные: 4-7,5 мг/кг/сут в 1- 2 введения	<i>Отличия от гентамицина:</i> - активен в отношении некоторых нозокомиальных гентамицинорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий; - не действует на энтерококки; - обладает меньшей ото- и нефротоксичностью
Амикацин	Р-р д/ин. 0,1 г; 0,25 г; 0,5 г в ампулах по 2 мл Пор.д/ин. 0,1 г; 0,25 г; 0,5 г Р-р д/ин. 1,0 г во флаконах по 4 мл		Парентерально Взрослые и дети: 15-20 мг/кг/сут в 1-2 введения	Аминогликозид III поколения. Активен в отношении многих нозокомиальных штаммов граммотрицательных бактерий (включая P.aeruginosa), резистентных к гентамицину и нетилмицину, поэтому из аминогликозидов наиболее предпочтителен для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций (следует учитывать региональные данные о резистентности). Активен в отношении M.tuberculosis (является противотуберкулезным препаратом II ряда) и некоторых атипичных микобактерий. Не действует на энтерококки. По сравнению с гентамицином менее нефротоксичен, но несколько более ототоксичен

8. ГРУППА ХИНОЛОНОВ/ФТОРХИНОЛОНОВ

Препараты класса хинолонов, используемые в клинической практике с начала 60-х годов, по механизму действия принципиально отличаются от других АМП, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. В настоящее время класс хинолонов включает три поколения. В России зарегистрированы препараты I (нефторированные) и II (фторхинолоны) поколения.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

I поколение:

- Налидиксовая кислота
- Оксолиновая кислота
- Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

II поколение:

- Ломефлоксацин
- Норфлоксацин
- Офлоксацин
- Пефлоксацин
- Ципрофлоксацин

Нефторированные хинолоны имеют ограниченное клиническое применение для лечения инфекций МВП и кишечника (как правило, в качестве препаратов второго ряда), что обусловлено узким спектром их активности, особенностями фармакокинетики и быстрым развитием резистентности, носящей перекрестный характер в пределах всей группы.

Фторхинолоны, разрешенные для клинического применения с начала 80-х годов, отличаются широким спектром антимикробного действия, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации. Наличие у ряда препаратов лекарственных форм для введения и приема внутрь в сочетании с высокой биодоступностью последних дает возможность проводить ступенчатую терапию.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Хинолоны оказывают бактерицидный эффект, ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - ДНК-гиразу и нарушают синтез ДНК.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae (E.coli, Enterobacterspp., Proteusspp., Klebsiellaspp., Shigellaspp., Salmonellaspp.), а также Haemophilusspp. и Neisseriaspp. Оксолиновая и пипемидовая кислоты, кроме того, активны в отношении S.aureus и некоторых штаммов P.aeruginosa, но это не имеет клинического значения.

Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр. Они активны в отношении большинства штаммов грамотрицательных и ряда грамположительных

аэробных бактерий, в том числе *E.coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp., *Staphylococcus* spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Все хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Пища может замедлять всасывание хинолонов, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1-3 ч после приема внутрь. Препараты проходят плацентарный барьер, и в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма преимущественно почками и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся с желчью.

Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Налидиксовая и оксолиновая кислоты подвергаются интенсивной биотрансформации и выводятся преимущественно в виде активных и неактивных метаболитов. Пипемидовая кислота мало метаболизируется и выводится в неизмененном виде. Период полувыведения налидиксовой кислоты составляет 1-2,5 ч, пипемидовой кислоты - 3-4 ч, оксолиновой кислоты - 6-7 ч. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3-4 ч.

При нарушении функции почек выведение хинолонов значительно замедляется.

Фторхинолоны, в отличие от I поколения, имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Исключение составляет норфлоксацин, наиболее высокие уровни которого отмечаются в кишечнике, МВП и предстательной железе. Наибольших тканевых концентраций достигают офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин проходят через ГЭБ.

Степень метаболизма зависит от физико-химических свойств препарата: наиболее активно биотрансформируется пефлоксацин, наименее активно - ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. С калом выводится от 3-4% до 15-28% принятой дозы.

Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3-4 ч (норфлоксацин) до 13 ч (пефлоксацин).

При нарушении функции почек наиболее значительно удлиняется период полувыведения офлоксацина и ломефлоксацина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Общие для всех хинолонов

ЖКТ: изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для ломефлоксацина и спарфлоксацина).

Характерные для хинолонов I поколения

Гематологические реакции: тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.

Печень: холестатическая желтуха, гепатит.

Характерные для фторхинолонов (редкие)

Опорно-двигательный аппарат: артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилий.

Почки: кристаллурия, транзиторный нефрит.

Сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Другие: наиболее часто - кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит.

ПОКАЗАНИЯ

Фторхинолоны применяются при лечении разнообразных инфекций различного генеза и локализации. Основное клиническое значение фторхинолонов определяется их эффективностью при инфекциях, вызванных в первую очередь грамотрицательными микробами, в том числе штаммами, устойчивыми к другим антибактериальным препаратам, а также некоторыми грамположительными микроорганизмами и бактериями с внутриклеточной локализацией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для всех хинолонов

- Аллергическая реакция на препараты группы хинолонов.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность.

Дополнительно для хинолонов I поколения

- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для хинолонов II поколения

- Детский возраст.
- Кормление грудью.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов.

Пипемидовая кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут замедлять элиминацию метилксантинов (теофиллин, кофеин) и повышать риск их токсических эффектов.

Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном применении с НПВС, производными нитроимидазола и метилксантинами.

Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.

Хинолоны I поколения, ципрофлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению

протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий.

При одновременном применении с глюкокортикоидами повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При использовании ципрофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина совместно с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

При одновременном применении с азлоциллином и циметидином в связи с понижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.

Таблица. Препараты группы хинолонов/фторхинолонов.

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	F (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5	6
Хинолоны I поколения (нефторированные)					
Налидиксовая кислота	Капс. 0,5 г Табл. 0,5 г	96	1-2,5	Внутрь Взрослые: 0,5-1,0 г х 4 раза в сутки Дети старше 3 мес: 55 мг/кг в сутки в 4 приема	Активна только в отношении грамотрицательных бактерий. Не применяется при остром пиелонефрите из-за низких концентраций в ткани почек. При назначении более 2 нед дозу следует уменьшить в 2 раза, контролировать функцию почек, печени и картину крови
Оксолиновая (оксолиниевая) кислота	Табл. 0,25 г	НД	6-7	Внутрь Взрослые: 0,5-0,75 г х 2 раза в сутки Дети старше 2 лет: 0,25 г х 2 раза в сутки	<i>Отличия от налидиксовой кислоты:</i> - переменное всасывание в ЖКТ; - более длительный T _{1/2} ; - хуже переносится
Пипемидовая (пипемидиевая) кислота	Капс. 0,2 г; 0,4 г Табл. 0,4 г	80-90	3-4	Внутрь Взрослые: 0,4 г х 2 раза в сутки Дети старше 1 года: 15 мг/кг/сут в 2 приема	<i>Отличия от налидиксовой кислоты:</i> - более широкий спектр; - более длительный T _{1/2}

Хинолоны II поколения (фторхинолоны)					
Ципрофлоксацин	Табл. 0,25 г; 0,5 г; 0,75 г; 0,1 г Р-р д/инф. 0,1 и 0,2 г во флаконах по 50 мл и 100 мл Конц. д/инф. 0,1 г в амп. по 10 мл	70-80	4-6	Внутрь Взрослые: 0,25-0,75 г х 2 раза в сутки; при остром цистите у женщин - 0,1 г х 2 раза в сутки в течение 3 дней; при острой гонорее - 0,5 г однократно В/в Взрослые: 0,4-0,6 г каждые 12 ч Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч	Наиболее активный фторхинолон в отношении большинства чувствительных микроорганизмов («золотой стандарт»). Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении P.aeruginosa.
Офлоксацин	Табл. 0,1 г; 0,2 г Р-р д/инф. 2 мг/мл во флаконах	95-100	4,5-7	Внутрь Взрослые: 0,2-0,4 г х 2 разав сутки; при остром цистите у женщин - 0,1 г х 2 разав сутки в течение 3 дней; при острой гонорее - 0,4 г однократно В/в Взрослые: 0,2-0,4 г/сут в 1-2 введения Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч	Самый активный фторхинолон в отношении хламидий и пневмококков. Мало влияет на метаболизм метилксантинов и не прямых антикоагулянтов. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственно устойчивых форм туберкулеза.
Пефлоксацин	Табл. 0,2 г; 0,4 г Р-р д/ин. 0,4 г в амп. по 5 мл Р-р д/ин. в/в 4 мг/мл во флаконах по 100 мл	95-100	8-13	Внутрь Взрослые: 0,8 г на 1-й прием, далее по 0,4 г каждые 12 ч; при остром цистите у женщин и при острой гонорее - 0,8 г однократно В/в Взрослые: 0,8 г на первое введение, далее по 0,4 г каждые 12 ч В/в вводится путем медленной	Уступает по активности in vitro ципро-флоксацину, офлоксацину, левофлоксацину. Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. Образует активный метаболит - норфлоксацин

				инфузии в течение 1 ч	
Норфлоксацин	Табл. 0,2 г; 0,4 г; 0,8 г	30-70	3-4	Внутрь Взрослые: 0,2-0,4 г х 2 раза в сутки; при остром цистите у женщин - 0,4 г х 2 раза в сутки в течение 3 дней; при острой гонорее - 0,8 г однократно	С учетом особенностей фармакокинетики применяется только для лечения инфекций мочевыводящих путей (включая простатит) и кишечника
Ломефлоксацин	Табл. 0,4 г	95-100	7-8	Внутрь Взрослые: 0,4-0,8 г/сут в 1-2 приема	Не взаимодействует с метилксантинами и непрямыми антикоагулянтами. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза. Чаще, чем другие фторхинолоны, вызывает фотодерматиты. Не взаимодействует с метилксантинами и непрямыми антикоагулянтами.

9. ГРУППА МАКРОЛИДОВ

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин). Основное клиническое значение имеет активность макролидов в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы). Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.

КЛАССИФИКАЦИЯ МАКРОЛИДОВ

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические		
Кларитромицин Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на бета-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии. Макролиды проявляют постантибиотический эффект в отношении грамположительных кокков. Кроме антибактериального действия макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* (кроме MRSA). В последние годы отмечено нарастание резистентности, но при этом 16-членные макролиды в некоторых случаях могут сохранять активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам.

Макролиды действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, анаэробы (исключая *B.fragilis*).

Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H.influenzae*, а кларитромицин - против *H.pylori* и атипичных микобактерий (*M.avium* и др.). Действие кларитромицина на *H.influenzae* и ряд других возбудителей усиливает его активный метаболит - 14-гидроксикларитромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*T.gondii*, *Cryptosporidium* spp.).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание макролидов в ЖКТ зависит от вида препарата, лекарственной формы и присутствия пищи. Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени - рокситромицина, азитромицина и mideкамицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина.

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются у рокситромицина, самые низкие - у азитромицина.

Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы крови. Наибольшее связывание с белками плазмы отмечается у рокситромицина (более 90%), наименьшее - у спирамицина (менее 20%). Они хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах (в том числе в предстательной железе), особенно при воспалении. При этом макролиды проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Один из метаболитов кларитромицина обладает антимикробной активностью. Метаболиты выводятся преимущественно с желчью, почечная экскреция составляет 5-10%. Период

полувыведения препаратов колеблется от 1 ч (мидекамицин) до 55 ч (азитромицин). При почечной недостаточности у большинства макролидов (кроме кларитромицина и рокситромицина) этот параметр не изменяется. При циррозе печени возможно значительное увеличение периода полувыведения эритромицина и джозамицина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще других их вызывает эритромицин, оказывающий прокинетическое действие, реже всего – спирамицин и джозамицин).

Печень: транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, которые могут проявляться желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой (чаще при применении эритромицина и кларитромицина, очень редко при использовании спирамицина и джозамицина).

ЦНС: головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко при в/в введении больших доз эритромицина или кларитромицина).

Сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).

Местные реакции: флебит и тромбоз флебит при в/в введении, вызванные местнораздражающим действием (макролиды нельзя вводить в концентрированном виде и струйно, они вводятся только путем медленной инфузии).

Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко.

ПОКАЗАНИЯ

Макролиды высокоэффективны при инфекциях дыхательных путей, половых органов и мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей и при других, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, многими анаэробами, атипичными бактериями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергическая реакция на макролиды.

Беременность (кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин).

Грудное вскармливание (джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома P-450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови непрямым антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина, что повышает риск развития НР, свойственных этим препаратам, и может потребовать коррекции режима их дозирования. Не рекомендуется сочетать макролиды (кроме спирамицина) с терфенадином, астемизолом и цизапридом ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала QT.

Макролиды могут увеличивать биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой.

Антациды уменьшают всасывание макролидов, особенно азитромицина, в ЖКТ.

Рифампицин усиливает метаболизм макролидов в печени и понижает их концентрацию в крови.

Макролиды не следует сочетать с линкозамидами ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции.

Эритромицин, особенно при в/в введении, способен усиливать всасывание алкоголя в ЖКТ и повышать его концентрацию в крови.

Таблица. Препараты группы макролидов.

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	F (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5	6
Эритромицин	Табл. 0,1 г; 0,2 г; 0,25 г и 0,5 г Гран.д/сusp. 0,125 г/5 мл; 0,2 г/5 мл; 0,4 г/5 мл Свечи, 0,05 г и 0,1 г (для детей) Сusp. д/приема внутрь 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл Пор.д/ин. 0,05 г; 0,1 г; 0,2 г во флаконах	30-65	1,5-2,5	Внутрь (за 1 ч до еды) Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите - 0,25 г каждые 8-12 ч; для профилактики ревматизма - 0,25 г каждые 12 ч Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение антибактериальных препаратов у детей»; старше 1 мес: 40-50 мг/кг/сут в 3-4 приема (можно применять ректально) В/в Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6 ч Дети: 30 мг/кг/сут в 2-4 введения Перед в/в введением разовую дозу разводят как минимум в 250 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида, вводят в течение 45-60 мин	Пища значительно уменьшает биодоступность при приеме внутрь. Частое развитие НР со стороны ЖКТ. Клинически значимое взаимодействие с другими ЛС (теофиллин, карбамазепин, терфенадин, цизаприд, дизопирамид, циклоспорин и др.). Можно использовать при беременности и грудном вскармливании.
Кларитромицин	Табл. 0,25 г и 0,5 г Пор.д/сusp. 0,125 г/5 мл	50-55	3-7	Внутрь Взрослые: 0,25-0,5 г х 2 раза в сутки; для профилактики	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более высокая активность в отношении <i>H. pylori</i> и

	Пор. д/ин. 0,5 г во флаконах			эндокардита - 0,5 г за 1 ч до процедуры Дети старше 6 мес: 15 мг/кг/сут в 2 приема; для профилактики эндокардита - 15 мг/кг за 1 ч до процедуры В/в Взрослые: 0,5 г каждые 12 ч Перед в/в введением разовую дозу разводят как минимум в 250 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида, вводят в течение 45-60 мин	атипичных микобактерий; - лучшая биодоступность при приеме внутрь; - более высокие концентрации в тканях; - наличие активного метаболита; - при почечной недостаточности возможно увеличение T _{1/2} ; - не применяется у детей до 6 мес, при беременности и грудном вскармливании
Рокситромицин	Табл. 0,05 г; 0,1 г; 0,15 г; 0,3 г	50	10-12	Внутрь (за 1 ч до еды) Взрослые: 0,3 г/сут в 1 или 2 приема Дети: 5-8 мг/кг/сут в 2 приема	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более высокая биодоступность; - более высокие концентрации в крови и тканях; - пища не влияет на всасывание; - при тяжелой почечной недостаточности возможно увеличение T _{1/2} ; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные взаимодействия; - не применяется при беременности и грудном вскармливании.
Азитромидин	Капс. 0,25 г Табл. 0,125 г; 0,5 г Пор. д/сусп. 0,2 г/5 мл во флак. по 15 мл и 30 мл; 0,1 г/5 мл во флак. по 20 мл Сироп 100 мг/5 мл; 200 мг/5 мл	37	35-55	Внутрь Взрослые: 0,5 г/сут в течение 3 дней или в 1-й день 0,5 г, 2-5-й дни - по 0,25 г, в один прием; при остром хламидийном уретрите и цервиците - 1,0 г однократно Дети: 10 мг/кг/сут в течение 3 дней или в 1-й день - 10 мг/кг, 2-5-й дни - по 5 мг/кг, в один прием.	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более активен в отношении H.influenzae; - действует на некоторые энтеробактерии; - биодоступность меньше зависит от приема пищи, но желательно принимать натощак; - самые высокие среди макролидов концентрации в тканях, но низкие в крови; - лучше переносится; - принимается 1 раз в сутки; - возможны короткие

					курсы (3-5 дней); - при остром хламидийном уретрите и цервиците может применяться однократно
Спирамицин	Табл. 1,5 млн ЕД и 3 млн ЕД Гран. д/сусп. 1,5 млн ЕД; 375 тыс. ЕД; 750 тыс. ЕД в пак. Пор. лиоф. д/ин. 1,5 млн ЕД	10-16	6-12	Внутрь Взрослые: 6-9 млн ЕД/сут в 2-3 приема Дети: масса тела до 10 кг - 2-4 пак. по 375 тыс. ЕД в сутки в 2 приема; 10-20 кг - 2-4 пак. по 750 тыс. ЕД в сутки в 2 приема; более 20 кг - 1,5 млн ЕД/10 кг/сут в 2 приема В/в Взрослые: 4,5-9 млн ЕД/сут в 3 введения Перед в/в введением разовую дозу растворяют в 4 мл воды для инъекций, а затем добавляют 100 мл 5 % р-ра глюкозы; вводят в течение 1 ч.	<i>Отличия от эритромицина:</i> - активен в отношении некоторых стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам; - пища не влияет на биодоступность; - создает более высокие концентрации в тканях; - лучше переносится; - не установлены клинически значимые лекарственные взаимодействия; - применяется при токсоплазмозе и криптоспориidioзе; - детям назначается только внутрь; - не применяется при грудном вскармливании.
Джозамицин	Табл. 0,5 г Сусп. 0,15 г/5 мл во флаконах по 100 мл и 0,3 г/5 мл во флаконах по 100 мл	НД	1,5-2,5	Внутрь Взрослые: 0,5 г каждые 8 ч При хламидиозе у беременных - 0,75 мг каждые 8 ч в течение 7 дней Дети: 30-50 мг/кг/сут в 3 приема	<i>Отличия от эритромицина:</i> - активен в отношении некоторых эритромицино-резистентных штаммов стрептококков и стафилококков; - пища не влияет на биодоступность; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные взаимодействия; - не применяется при грудном вскармливании.
Мидекамин	Табл. 0,4 г	НД	1,0-1,5	Внутрь Взрослые и дети старше 12 лет: 0,4 г каждые 8 ч	<i>Отличия от эритромицина:</i> - биодоступность меньше зависит от пищи, но желательно принимать за 1 ч до еды; - более высокие концентрации в тканях; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные

					взаимодействия; - не применяется при беременности и грудном вскармливании.
Мидекамина ацетат	Пор.д/приг. сусп. д/приема внутрь 0,175 г/5 мл во флаконах по 115 мл	НД	1,0-1,5	Внутрь Дети до 12 лет: 30-50 мг/кг/сут в 2-3 приема	Отличия от мидекамина: - более активен in vitro; - лучше всасывается в ЖКТ; - создает более высокие концентрации в крови и в тканях.

10. ГРУППА ТЕТРАЦИКЛИНОВ

Тетрациклины являются одним из ранних классов антибиотиков, первые тетрациклины были получены в конце 40-х годов. В настоящее время в связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленными нежелательными реакциями, которые свойственны этим препаратам, их применение ограничено. Наибольшее клиническое значение тетрациклины (природный **тетрациклин** и полусинтетический **доксциклин**) сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, некоторых зоонозах, тяжелой угревой сыпи.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Тетрациклины обладают бактериостатическим эффектом, который связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Тетрациклины считаются антибиотиками с широким спектром антимикробной активности, однако в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен пневмококк (за исключением пенициллинорезистентных пневмококков). В то же время устойчивы более 50% штаммов *S.pyogenes*, более 70% нозокомиальных штаммов стафилококков и подавляющее большинство энтерококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M.catarrhalis*, а многие гонококки резистентны.

Тетрациклины действуют на некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки - листерии, *H.influenzae*, *H.ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H.pylogi*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудителей паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии. Большинство штаммов кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера устойчивы.

Тетрациклины активны в отношении спирохет, лептоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших.

Среди анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны клостридии (кроме *C.difficile*), фузобактерии, *P.acnes*. Большинство штаммов бактероидов устойчивы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь тетрациклины хорошо всасываются, причем доксициклин лучше, чем тетрациклин. Биодоступность доксициклина не изменяется, а тетрациклина - в 2 раза уменьшается под влиянием пищи. Максимальные концентрации препаратов в сыворотке крови создаются через 1-3 ч после приема внутрь. При в/в введении быстро достигаются значительно более высокие концентрации в крови, чем при приеме внутрь.

Тетрациклины распределяются во многих органах и средах организма, причем доксициклин создает более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин. Концентрации в СМЖ составляют 10-25% уровня в сыворотке крови, концентрации в желчи в 5-20 раз выше, чем в крови. Тетрациклины обладают высокой способностью проходить через плаценту и проникать в грудное молоко.

Экскреция гидрофильного тетрациклина осуществляется преимущественно почками, поэтому при почечной недостаточности его выведение значительно нарушается. Более липофильный доксициклин выводится не только почками, но и ЖКТ, причем у пациентов с нарушением функции почек этот путь является основным. Доксициклин имеет в 2-3 раза более длительный период полувыведения по сравнению с тетрациклином. При гемодиализе тетрациклин удаляется медленно, а доксициклин не удаляется вообще.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: головокружение, неустойчивость; повышение внутричерепного давления при длительном приеме (синдром псевдоопухли мозга).

Печень: гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени. Факторы риска: исходные нарушения функции печени, беременность, быстрое в/в введение, почечная недостаточность.

Аллергические реакции (перекрестные ко всем тетрациклинам): сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

Местные реакции: тромбоз (при в/в введении).

Другие: сыпь и дерматит под влиянием солнечного света, причем поражение кожи нередко сочетается с поражением ногтей (фотосенсибилизация); панкреатит; нарушение белкового обмена, нарастание азотемии у пациентов с почечной недостаточностью; глоссит, сопровождающийся гипертрофией сосочков и почернением языка; эзофагит, эрозии пищевода (чаще при приеме капсул); дисбактериоз, суперинфекция: кандидоз полости рта, влагалища, реже псевдомембранозный колит; дисколорация зубов (желтое или серо-коричневое окрашивание), дефекты эмали зубов; нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста костей (у детей).

ПОКАЗАНИЯ

Тетрациклины применяются для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к ним организмами, особенно инфекций органов дыхания и ЛОР-органов, мочеполовой системы, ЖКТ, гнойных инфекций кожи и мягких тканей, а также для профилактики послеоперационных инфекций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тетрациклины не следует применять детям до 8 лет, беременным, кормящим грудью, пациентам с тяжелой патологией печени, при почечной недостаточности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При приеме тетрациклинов внутрь одновременно с антацидами, содержащими кальций, алюминий и магний, с натрия гидрокарбонатом и холестирамином может снижаться их биодоступность вследствие образования невсасывающихся комплексов и повышения рН желудочного содержимого. Поэтому между приемами перечисленных препаратов и тетрациклинов необходимо соблюдать интервалы 1-3 ч.

Не рекомендуется сочетать тетрациклины с препаратами железа, поскольку при этом может нарушаться всасывание и тех, и других.

Карбамазепин, фенитоин и барбитураты усиливают печеночный метаболизм доксициклина и уменьшают его концентрацию в крови, что может потребовать коррекции дозы данного препарата или замены его на тетрациклин.

При сочетании с тетрациклинами возможно ослабление эффекта эстрогеносодержащих пероральных контрацептивов.

Тетрациклины могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов вследствие ингибирования их метаболизма в печени, что требует тщательного контроля протромбинового времени.

Имеются сообщения о том, что при сочетании тетрациклинов с препаратами витамина А возрастает риск синдрома псевдоопухоли мозга.

Таблица. Препараты группы тетрациклинов.

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	F (внутрь), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5	6
Тетрациклин	Табл. 0,05 г; 0,1 г; 0,25 г Капс. 0,25 г	75	8	Внутрь Взрослые: 0,3-0,5 г х 4 раза в сутки Дети старше 8 лет: 25-50 мг/кг/сут (но не более 3 г) в 4 приема	Пища в 2 раза снижает биодоступность. Часто отмечаются НР
Доксициклин	Капс. 0,05 г и 0,1 г Табл. 0,1 г и 0,2 г Сир. 0,01 г/мл во флак. по 20 мл и 60 мл Р-р д/ин. 0,1 г/5 мл Пор.д/ин. 0,1 г; 0,2 г	90-100	16-24	Внутрь Взрослые: 0,2 г/сут в 1-2 приема Дети старше 8 лет: 5 мг/кг/сут (но не более 0,2 г) в 1-2 приема В/в капельно (за 1 ч) Взрослые: 0,2 г/сут в 1-2 введения Дети старше 8 лет: 5 мг/кг/сут в 2 введения	Более активен в отношении пневмококков. Лучше переносится. Меньше взаимодействует с пищей, антацидами и препаратами железа. Не применяется для эрадикации H.pylori

11. ГРУППА ЛИНКОСАМИДОВ

В группу линкосамидов входят природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин, обладающие узким спектром антимикробной активности. Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (преимущественно в качестве препаратов второго ряда) и неспорообразующей анаэробной флорой. У микрофлоры, особенно стафилококков, довольно быстро развивается резистентность к линкосамидам, перекрестная к обоим препаратам. Возможна перекрестная резистентность с макролидами.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Линкосамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

К линкосамидам наиболее чувствительны стафилококки (кроме метициллинорезистентных), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы-пептококк, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B.fragilis*). Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших- токсоплазм, пневмоцист, *P.falciparum*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Линкосамиды устойчивы к действию соляной кислоты желудочного сока. После приема внутрь быстро всасываются из ЖКТ, причем клиндамицин всасывается значительно лучше, чем линкомицин, и его биодоступность (90%) не зависит от приема пищи.

Линкосамиды распределяются в большинстве тканей и сред организма, за исключением СМЖ (плохо проходят через ГЭБ). Высокие концентрации достигаются в бронхо-легочном секрете, костной ткани, желчи. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно ЖКТ, почками экскретируется 10-30 % принятой дозы. Период полувыведения линкомицина составляет 4-6 ч, клиндамицина- несколько меньше. Эти величины существенно не изменяются при почечной недостаточности, но могут значительно возрастать у пациентов с тяжелой патологией печени.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит (чаще при использовании клиндамицина).

Аллергическая реакция: сыпь, покраснение кожи, зуд.

Гематологические реакции: нейтропения (может проявляться болями в горле и лихорадкой), тромбоцитопения (может проявляться необычными кровотечениями или кровоизлияниями).

ПОКАЗАНИЯ

Применяются как резервные антистафилококковые препараты при тонзиллофарингите, пневмонии, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также при инфекциях, вызванных бактероидами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания ЖКТ в анамнезе- неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибиотиков.

Аллергическая реакция на линкосамиды или доксорубицин.

Беременность.

Грудное вскармливание.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Беременность. Клиндамицин проходит через плаценту и может концентрироваться в печени плода, однако связанных с этим осложнений не зарегистрировано.

Лактация. Клиндамицин проникает в грудное молоко, однако связанных с этим осложнений не зарегистрировано.

Педиатрия. У новорожденных клиндамицин следует применять с осторожностью, так как клиндамицина фосфат для инъекций содержит бензиловый спирт, с которым связывали развитие синдрома фатальной асфиксии у новорожденных.

Гериатрия. Информация о каких-либо особенностях эффекта линкосамидов у людей пожилого возраста отсутствует.

Псевдомембранозный колит. При жалобах пациента на жидкий стул с примесью крови необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопию. В качестве мер помощи проводится восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь назначаются антибиотики, активные в отношении *C.difficile* (метронидазол или ванкомицин). Нельзя использовать лоперамид.

Нарушение функции почек. При терминальной почечной недостаточности может потребоваться снижение дозы линкосамидов.

Нарушение функции печени. Поскольку линкосамиды метаболизируются в печени, при выраженных нарушениях ее функции может потребоваться снижение дозы препаратов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном использовании линкосамидов с ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами возможно усиление нервно-мышечной блокады, следствием чего может быть мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания. Для снятия блокады применяются антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид.

При сочетании с опиоидными анальгетиками повышается риск угнетения дыхания вплоть до апноэ.

Каолин- и аттапульгитсодержащие противодиарейные препараты снижают всасывание линкосамидов в ЖКТ, поэтому между приемами этих препаратов необходимы интервалы 3-4 ч.

Не рекомендуется сочетать линкосамиды с хлорамфениколом или макролидами ввиду их антагонизма.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Внутри линкосамиды следует принимать, запивая полным стаканом воды, во избежание изъязвления пищевода. Линкомицин принимается за 1 ч до еды.

Строго соблюдать предписанный режим назначения в течение всего курса лечения, не пропускать дозы и принимать их через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы.

Не принимать адсорбирующие противодиарейные средства в течение 3-4 ч до или после перорального приема линкосамида.

Таблица. Препараты группы линкосамидов.

Основные характеристики и особенности применения.

МНН	Лекарственная форма	F (внутри), %	Режим дозирования	Особенности ЛС
Линкомицин	Капс. 0,25 г; 0,5г. Пор.д/ин. 0,5г. Р-р д/ин. 30% в амп. по 1 мл.	30 (натошак) 5 (после еды)	Внутри Взрослые: 0,5* 3-4 раза в сутки за 1 ч. до еды. Дети: 30-60 мг/кг/сут в 3-4 приема Парентерально Взрослые: 0,6-1,2 *2 раза в сутки. Дети: 10-20 мг/кг/сут в 2 введения	Пища значительно снижает биодоступность при приеме внутри.
Клиндамицин	Капс. 0,075г; 0,15г и 0,3г. Гран.д/сиропа 0,075г/5мл. Р-р д/ин. 0,15 г/мл в амп. по 2 мл, 4 мл и 6 мл. Крем вагин. 2%. Гель д/нар.применени я 1%.	90	Внутри Взрослые: 0,15-0,6* 4 раза в сутки . Дети: 10-25 мг/кг/сут в 3-4 приема Парентерально Взрослые: 0,3-0,9 *3 раза в сутки. Дети > 1мес.: 20-40 мг/кг/сут в 3-4 введения	Отличия от линкомицина: -более активен invitro -лучше всасывается в ЖКТ -биодоступность при приеме внутри не зависит от приема пищи -описаны случаи более частого развития псевдомембранозного колита.

12. ГРУППА НИТРОИМИДАЗОЛОВ

Нитроимидазолы - синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы- метронидазол был разрешен для медицинского применения в 1960 г. В последующем были созданы тинидазол, орнидазол и др.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов- как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B.fragilis*), клостридий (включая *C.dificile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P.niger*, *G.vaginalis*. Устойчивым является *P.acnes*.

К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T.vaginalis*, *E.histolytica*, *E.coli*, *Leishmaniaspp.*), а также *H.pylori*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь нитроимидазолы хорошо всасываются, биодоступность составляет более 80 % и не зависит от приема пищи. Распределяются во многих тканях и биологических жидкостях, хорошо проходят через ГЭБ и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко. Метаболизируются в печени. Медленно выводятся из организма, с мочой- 60-80 % от принятой дозы, 20 % в неизмененном виде, с калом 15 %. Период полувыведения составляет от 6 до 14 часов, у новорожденных может возрастать до 1 сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: неприятный вкус во рту, боли в животе, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: головная боль, головокружение, нарушение координации движений, нарушения сознания, судороги, в редких случаях- эпилептические припадки.

Аллергические реакции: сыпь, зуд.

Гематологические реакции: лейкопения, нейтропения.

Местные реакции: флебит и тромбофлебит после в/в введения.

ПОКАЗАНИЯ

Широко применяют для лечения острого и хронического трихомониаза; назначают также при лямблиозе и амебиазе, кожном лейшманиозе.

Как антибактериальное средство используют при анаэробной инфекции органов дыхания, ЖКТ, костей, суставов, кожи, мягких тканей, ЦНС (менингит, абсцесс мозга), при эндокардите, эндометрите, псевдомембранозном колите, для профилактики анаэробной инфекции перед и после операций на кишечнике, а также для лечения гастродуоденальных язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергия. Перекрестная ко всем нитроимидазолам.

Беременность: противопоказаны в первом триместре беременности, во втором и третьем триместре их применение допустимо по жизненным показаниям при отсутствии более безопасной альтернативы.

Лактация: применение нитроимидазолов в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Педиатрия. У новорожденных следует учитывать возможность кумуляции нитроимидазолов

Гериатрия. В связи с возможными возрастными изменениями функции печени может потребоваться снижение дозы нитроимидазолов.

Нарушение функции печени. Поскольку нитроимидазолы метаболизируются в печени, при выраженных нарушениях ее функции может потребоваться снижение дозы препаратов.

Заболевания ЦНС. Следует применять с осторожностью, так как нитроимидазолы обладают нейротоксичностью и у пациентов с органическими заболеваниями ЦНС возрастает риск развития судорог и эпилептических припадков.

Нарушения кроветворения. Следует применять с осторожностью, так как при исходных нарушениях кроветворения возрастает риск развития лейкопении и нейтропении.

Стоматология. Метронидазол может вызывать сухость во рту и вкусовые нарушения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Метронидазол и тинидазол нарушают метаболизм алкоголя и вызывают дисульфирамоподобные реакции.

Нитроимидазолы могут усиливать эффект непрямых антикоагулянтов.

Активность нитроимидазолов снижается при сочетании с индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) и повышается на фоне применения ингибиторов этих ферментов (циметидин).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Внутрь нитроимидазолы можно принимать независимо от приема пищи.

Строго соблюдать предписанный режим назначения в течение всего курса лечения, не пропускать дозы и принимать их через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы.

Не употреблять алкоголь во время лечения метронидазолом или тинидазолом и в течение 48 ч после их отмены.

При терапии трихомониаза необходимо лечение половых партнеров и использование презервативов. Метронидазол и тинидазол могут вызывать темное окрашивание мочи.

Таблица. **Препараты группы нитроимидазолов.**

Основные характеристики и особенности применения.

МНН	Лекарственная форма	F (внутри), %	Режим дозирования	Особенности ЛС
Метронидазол	Табл. 0,2г, 0,25 г; 0,4г, 0,5г, 0,6г. Р-р д/ин. 5мг/мл в амп. по 10 мл, 20мл. Р-р д/инф. 5мг/мл во флаконах и пластиковых мешках. Пор.лиоф. д/ин. 0,5г. и 3г. во флаконах по 20мл и 100мл.	80	Внутрь Взрослые: 0,25* 3 раза в сутки или 0,4-0,5г *2р/сутки. Дети: 7,5мг/кг/сут 3р/сутки. Парентерально Взрослые: 0,5г каждые 8-12ч. Дети: 7,5 мг/кг каждые 8ч.	Один из основных препаратов для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Применяется для эрадикации H.pylori. Вызывает темное окрашивание мочи.
Орнидазол	Табл. 0,5г.	90	Внутрь Взрослые: 0,5* 2 раза в сутки Дети: 25-40мг/кг/сут в 1-2 приема.	Не применяется для эрадикации H.pylori. Не вызывает дисульфирамоподобную реакцию.
Тинидазол	Табл. 0,3г, 0,5г.	90	Внутрь Взрослые: 2,0 г в 1-й день в один прием, затем по 1г/сут в 1-2 приема Дети: 50-60мг/кг/сут в 1 прием	Применяется для эрадикации H.pylori.

13. ГРУППА НИТРОФУРАНОВ

Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм инфекций МВП и кишечных инфекций.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

В высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*. Фуразолидон активен также в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются. Период полувыведения- в пределах 1 ч. Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон- в количестве 5% принятой дозы. Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Печень: транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит.

Аллергические реакции: сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко- анафилактический шок.

Легкие: пневмонит (при приеме нитрофурантоина), бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке.

ЦНС: головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии.

Гематологические реакции: лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.

ПОКАЗАНИЯ

Применяются для лечения инфекций нижних отделов МВП, шигеллеза, лямблиоза (фуразолидон), а также в качестве профилактики инфекционных осложнений при урологических операциях и манипуляциях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на нитрофураны

Почечная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин)

Тяжелая патология печени (фуразолидон)

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Беременность (фуразидин, фуразолидон), III триместр (нитрофурантоин).

Новорожденные.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Активность нитрофурантоина и фуразидина снижается под влиянием хинолонов.

При сочетании с хлорамфениколом увеличивается риск угнетения кроветворения.

При совместном применении фуразолидона, являющегося ингибитором МАО, с другими ингибиторами МАО, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, существует риск развития гипертонического криза.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Внутрь принимать после еды, запивая достаточным количеством воды.

Строго соблюдать предписанный режим назначения в течение всего курса лечения, не пропускать дозы и принимать их через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы.

Не употреблять алкоголь во время лечения фуразолидоном и в течение 4 дней после его отмены.

Во время лечения фуразолидоном не следует употреблять в большом количестве продукты и напитки, содержащие тирамин (сыр, пиво, вино, фасоль, копчености).

Во время лечения фуразолидоном не следует без назначения врача принимать препараты для лечения кашля и простуды.

Нитрофурантоин и фуразидин могут окрашивать мочу в ржаво-желтый или коричневатый цвет.

Таблица. Препараты группы нитрофуранов.

Основные характеристики и особенности применения.

МНН	Лекарственная форма	F (внутри), %	Режим дозирования
Нитрофурантоин	Табл. 0,05г. и 0,1г. Табл. 0,03г. для детей	НД	Внутрь Взрослые: 0,05-0,1г* 4 раза в сутки Дети: 5-7мг/кг/сут в 4 приема
Фуразолидон	Табл. 0,05г. Гран. д/сусп. д/приема внутрь для детей 50г в банке 150мл.	НД	Внутрь Взрослые: 0,1* 4 раза в сутки Дети: 6-7мг/кг/сут в 4 приема.
Фуразидин	Табл. 0,05г	НД	Внутрь Взрослые: 0,1-0,2* 3-4 раза в сутки Дети: 7,5мг/кг/сут в 2-3 приема.

14. ГРУППА ГЛИКОПЕПТИДОВ

К гликопептидам относятся природные антибиотики — ванкомицин и тейкопланин. Ванкомицин применяется в клинической практике с 1958 г., тейкопланин — с середины 80-х годов. В последнее время интерес к гликопептидам возрос в связи с увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. В настоящее время гликопептиды являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков действуют бактериостатически.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков (включая MRSA), стрептококков, пневмококков (включая штаммы, резистентные к пенициллину), энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая *C. difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

По спектру антимикробной активности ванкомицин и тейкопланин сходны, однако имеются некоторые различия в уровне природной активности и приобретенной резистентности. Тейкопланин *in vitro* более активен в отношении *S. aureus* (в том числе MRSA), стрептококков (включая *S. pneumoniae*) и энтерококков. Ванкомицин *in vitro* более активен в отношении коагулазонегативных стафилококков.

В последние годы в нескольких странах выделены *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину или к ванкомицину и тейкопланину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гликопептиды практически не всасываются при приеме внутрь. Биодоступность тейкопланина при в/м введении составляет около 90 %.

Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе.

Период полувыведения ванкомицина при нормальной функции почек составляет 6-8 ч, тейкопланина — от 40 ч до 70 ч. Длительный период полувыведения тейкопланина дает возможность назначать его один раз в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Почки: обратимое нарушение функции почек (увеличение креатинина и мочевины в крови, анурия) наблюдается при применении ванкомицина в 5-40 %. Частота зависит от дозы, длительности применения препарата и возраста пациента. Риск увеличивается при сочетанном применении с аминогликозидами, фуросемидом или этакриновой кислотой. При применении тейкопланина нарушение функции почек отмечается значительно реже (< 1 %).

ЦНС: головокружение, головная боль.

Ототоксичность: снижение слуха, вестибулярные нарушения при применении ванкомицина (у больных с нарушенной функцией почек).

Местные реакции: боль, жжение в месте введения, флебиты.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко).

Гематологические реакции: обратимая лейкопения, тромбоцитопения (редко).

ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Печень: транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ванкомицину возбудителями (при неэффективности и непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов и других антибиотиков): сепсис, эндокардит, инфекции костей и суставов (в т.ч. остеомиелит), инфекции ЦНС (в т.ч. менингит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. пневмония), инфекции кожи и мягких тканей. Для приема внутрь: псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, энтероколит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергическая реакция на гликопептиды.

Беременность (ванкомицин — I триместр). Грудное вскармливание.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Беременность. Достоверных клинических данных токсического действия ванкомицина или тейкопланина на плод нет, однако назначать эти препараты беременным следует с осторожностью и только по жизненным показаниям ввиду возможного риска нейро- и ото- токсического действия.

Лактация. Гликопептиды в небольших количествах проникают в грудное молоко. Могут вызывать изменения кишечной микрофлоры и сенсibilизацию ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Педиатрия. У детей и новорожденных гликопептиды следует применять с осторожностью, только при тяжелых инфекциях.

Гериатрия. У людей пожилого возраста, в связи со снижением функции почек, может потребоваться коррекция режимов дозирования. Кроме того, отмечается повышенный риск ототоксичности.

Нарушение функции почек. Более выражено при применении ванкомицина. Риск развития выше у пожилых, при заболеваниях почек.

Таблица. **Препараты группы гликопептидов.**

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	Режим дозирования	Особенности ЛС
Ванкомицин	Пор.д/ин. 0,5 г и 1,0 г во флаконах.	В/в Взрослые: по 1,0 г каждые 12 ч или по 0,5 г каждые 6 ч; для профилактики — 1,0 г за 30-60 мин до вмешательства. Дети: > 1 мес: 40-60 мг/кг/сут (до 2 г в сутки) в 4 введения. Перед в/в введением разовая доза разводится в 200 мл 5 % р-ра глюкозы или 0,9 %	Препарат выбора при инфекциях, вызванных MRSA, пенициллино- и аминогликозидорезистентными энтерококками. Вводится только путем медленной в/в инфузии

		р-ра натрия хлорида, вводится не быстрее чем за 60 мин.	
Тейкопланин	Пор.д/ин. 0,2 г и 0,4 г во флаконах	В/в Взрослые: 0,4 г в 1-й день, в последующие, по 0,2 г, в одно введение; При тяжелых инфекциях — три первых дозы по 0,4 г каждые 12 ч, далее по 0,4 г каждые 24 ч; при стафилококковом и энтеро-кокковом эндокардите поддерживающая доза может быть увеличена до 12 мг/кг/сут; для профилактики — 0,4 г за 30-60 мин до операции. Дети: < 1 мес: 16 мг/кг в 1-й день, далее по 8 мг/кг/сут; > 1 мес: три первых дозы по 10 мг/кг каждые 12 ч, далее по 6-10 мг/кг/сут.	– Более активен в отношении MRSA и энтерококков; – Действует на некоторые ванкомицинорезистентные штаммы <i>E. faecium</i>; – Менее активен в отношении КНС; – Более длительный T¹/г; – Реже вызывает нежелательные реакции; Может вводиться путем медленной в/в инфузии или струйно.

15. ГРУППА ПОЛИМИКСИНОВ

Полимиксины, являясь одним из первых классов природных антибиотиков, были получены в начале 40-х годов. Характеризуются узким спектром активности и высокой токсичностью. Полимиксин В, предназначенный для парентерального введения, в течение многих лет рассматривался как резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции. Полимиксин М использовался внутрь при кишечных инфекциях. В настоящее время применяются редко.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Полимиксины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Полимиксины активны в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *E. coli*, сальмонелла, шигелла, клебсиелла, энтеробактер, синегнойная палочка, *H. influenzae*. Умеренно чувствительны фузобактерии и бактероиды (кроме *B. fragilis*).

Природной устойчивостью обладают протей, серрация, грамотрицательные кокки и вся грамположительная флора.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Полимиксины не всасываются в ЖКТ, а также при местном применении. При парентеральном введении полимиксин В не создает высоких концентраций в крови. Плохо проникает в желчь, плевральную и синовиальную жидкости, воспалительные экссудаты. Не проходит через ГЭБ, но способен в небольших количествах проникать через плаценту и в грудное молоко. Не метаболизируется, экскретируется почками в неизмененном виде. Период полувыведения — 3-4 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 2-3 дней. Полимиксин М при приеме внутрь не всасывается и полностью выводится ЖКТ.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Почки: нефротоксическое действие, которое первоначально может проявляться повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Возможно развитие острого тубулярного некроза с выраженной протеинурией и гематурией. Факторами риска являются предшествующая почечная патология, назначение высоких доз, сопутствующее применение других нефротоксичных препаратов. Необходимо контролировать клиренс креатинина каждые 3 дня, а также регулярно проводить клинический анализ мочи.

ЦНС: парестезии, головокружение, слабость, периферические полинейропатии, нарушения сознания, нарушения слуха, психические расстройства.

Возможна нервно-мышечная блокада с угрозой развития паралича дыхательных мышц. Факторами риска являются почечная недостаточность, миастения, одновременное или предшествующее применение миорелаксантов и анестетиков. Меры помощи: кальция хлорид в/в, антихолинэстеразные препараты.

Местные реакции: болезненность и повреждение тканей при внутримышечном введении, флебиты и тромбофлебиты — при в/в введении.

Аллергические реакции (обусловленные высвобождением гистамина и серотонина): крапивница, сыпь, бронхоспазм, гипотония, коллапс.

ПОКАЗАНИЯ

Синегнойная инфекция при ее устойчивости к уреидопенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам.

Тяжелые грамотрицательные инфекции (кроме протейной), вызванные множественноустойчивыми госпитальными штаммами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность.

Миастения.

Ботулизм.

Таблица. Препараты группы полимиксинов.

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	Режим дозирования	Особенности ЛС
Полимиксин В	Пор.д/ин. 0,025 г и 0,05 г во флаконах.	<i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 1,5-2,5 мг/кг/сут (но не более 200 мг/сут) в 3-4 введения	Антибиотик резерва. Обладает высокой токсичностью.
Полимиксин М	Табл. 0,5 г (500 тыс. ЕД).	Внутрь Взрослые — 2-3 млн ЕД/сут в 3-4 приема. Дети < 5 лет — 100 тыс. ЕД/кг/сут в 3-4 приема, 5-12 лет — 1,5 млн ЕД/сут в 3-4 приема, >12 лет — как у взрослых.	Не всасывается в ЖКТ. Не входит в современные схемы лечения кишечных инфекций.

16. ГРУППА СУЛЬФАНИАМИДОВ И КО-ТРИМОКСАЗОЛ

1. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды являются первым классом антибактериальных препаратов для широкого применения. За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. Существенным является и то, что в связи с многолетним использованием сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты — предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антибактериальное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных (*S. aureus*, *S. pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus* spp., сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий. Кроме того, они действуют на хламидии, нокардии, пневмоцисты, актиномицеты, малярийные плазмодии, токсоплазмы.

В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем

приобретенной резистентности. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сульфаниламиды хорошо всасываются в ЖКТ (70-100 %). Более высокие концентрации в крови отмечаются при использовании препаратов короткого (сульфадимидин и другие) и средней продолжительности (сульфадiazин, сульфаметоксазол) действия. С белками плазмы крови в большей степени связываются сульфаниламиды длительного (сульфадиметоксин и другие) и сверхдлительного (сульфален) действия.

Широко распределяются в тканях и жидкостях организма, включая плевральный выпот, перитонеальную и синовиальную жидкости, экссудат среднего уха, камерную влагу, ткани урогенитального тракта. Сульфадiazин и сульфадиметоксин проходят через ГЭБ, достигая в СМЖ 32-65 % и 14-30 % сывороточных концентраций соответственно. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются в печени, в основном путем ацетилирования, с образованием микробиологически неактивных, но токсичных метаболитов. Экскретируются почками.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: лихорадка, кожная сыпь, зуд, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла (чаще при применении сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия).

Другие: фотосенсибилизация (повышенная чувствительность кожи к солнечному свету).

Гематологические реакции: лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.

Печень: гепатит, токсическая дистрофия. ЦНС: головная боль, головокружение, вялость, спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия.

ЖКТ: боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.

Почки: кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев. Кристаллурию чаще вызывают плохо растворимые сульфаниламиды (сульфадiazин, сульфадиметоксин, сульфален).

Щитовидная железа: нарушение функции, зоб.

ПОКАЗАНИЯ

Нокардиоз.

Токсоплазмоз (чаще сульфадiazин в сочетании с пириметином). Малярия, вызываемая устойчивым к хлорохину *P. falciparum* (в сочетании с пириметином).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.

Не следует применять детям до 2 мес. Исключение составляет врожденный токсоплазмоз, при котором сульфаниламиды применяются по жизненным показаниям. Почечная недостаточность. Тяжелые нарушения функции печени.

2. Ко-тримоксазол

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Сульфаметоксазол конкурентно замещает ПАБК и препятствует образованию дигидро- фолиевой кислоты. Триметоприм, в свою очередь, блокирует следующий этап метаболизма фолиевой кислоты, нарушая образование тетрагидрофолиевой кислоты. Ко-тримоксазол оказывает бактерицидное действие.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Ко-тримоксазол активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Чувствительны стафилококки (включая некоторые метициллинорезистентные штаммы), пневмококки, некоторые штаммы стрептококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *Moraxellacatarrhalis*.

Ко-тримоксазол действует на целый ряд энтеробактерий, таких как *E. Coli*, многие виды *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* и другие. Активен в отношении *H. Influenzae* (включая некоторые ампициллину стойкие штаммы), *H. ducreyi*, *B. ceracia*, *S. maltophilia*, нокардий и пневмоцист.

Устойчивы энтерококки, синегнойная палочка, многие гонококки и анаэробы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность препарата — 90-100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 ч. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Компоненты ко-тримоксазола (триметоприм и сульфаметоксазол) связываются с белками плазмы крови на 45 % и 60 % соответственно. Частично метаболизируются печенью, экскретируются преимущественно почками в неизмененном виде, в небольшом количестве — с желчью. Период полувыведения обоих компонентов в среднем составляет около 10 ч. При почечной недостаточности возможна их кумуляция в организме.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Гематологические реакции: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, метгемоглобинемия.

Другие: фотосенсибилизация.

Печень: холестатический гепатит.

ЦНС: головная боль, психические нарушения, асептический менингит (последнее особенно у пациентов с коллагенозами).

Почки: кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз почечных канальцев.

Нарушения обмена веществ: зоб, нарушение функции щитовидной железы, гипогликемия, гипокалиемия.

Местные реакции: тромбофлебит (при внутривенном введении).

ПОКАЗАНИЯ

Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, почек, мочевыводящих путей, ЖКТ (включая тиф, паратиф и холеру), простатит; инфекции ран, гонорея и др.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины. Не следует применять у детей до 2 мес, кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей. Беременность.

Тяжелая почечная недостаточность. Тяжелые нарушения функции печени. Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

Таблица. **Препараты группы сульфаниламидов и ко-тримоксазол.**

Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекарственная форма	Режим дозирования	Особенности ЛС
Сульфадимидин	Табл. 0,25 г. и 0,5 г.	Внутрь Взрослые: 2,0 г в первый день, в последующие по 1,0 г, каждые 4-6 ч. Дети старше 2 мес: 100 мг/кг в первый прием, далее по 25 мг/кг каждые 4-6 ч.	
Сульфадиазин	Табл. 0,5 г.	Внутрь Взрослые: 2,0 г на первый прием, затем по 1,0 г каждые 6 ч. Дети старше 2 мес: 75 мг/кг на первый прием, затем по 37,5 мг/кг каждые 6 ч или по 25 мг/кг каждые 4 ч (но не более 6,0 г в сутки)	Лучше других сульфаниламидов проникает через ГЭБ, поэтому предпочтителен при токсоплазмозе. Не рекомендуется для применения при ИМП, так как плохо растворим.
Сульфадиметоксин	Табл. 0,2 г.	Внутрь Взрослые: 1,0-2,0 г в первый день, в последующие по 0,5-1,0 г, в один прием. Дети старше 2 мес: 25-50 мг/кг в первый день, далее по 12,5-25 мг/кг.	Высокий риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и Лайелла.
Сульфален	Табл. 0,2 г.	Внутрь Взрослые: 1,0 г в первый день, в последующие по 0,2 г; либо по 2,0 г 1 раз в неделю	Высокий риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и Лайелла. Не назначается детям.

Ко-тримоксазол (Триметоприм/ сульфаметоксазол)	Табл. 0,12 г; 0,48 г и 0,96 г. Сироп, 0,24 г/5 мл во флаконах. Р-р д/ин.в ампулах по 5 мл.	Внутрь Взрослые: при инфекциях легкой и средней степени тяжести — 0,96 г каждые 12 ч; для профилактики пневмоцистной пневмонии — 0,96 г 1 раз в сутки. Дети старше 2 мес: при инфекциях легкой и средней степени тяжести — 6-8 мг/кг/сут в 2 приема; для профилактики пневмоцистной пневмонии — 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 3 дней каждую неделю. В/в Взрослые: при тяжелых инфекциях — 8- 10 мг/кг/сут в 2-3 введения; при пневмоцистной пневмонии — 20 мг/кг/сут в 3-4 введения в течение 3 нед. Дети старше 2 мес: при тяжелых инфекциях, включая пневмоцистную пневмонию — 15-20 мг/кг/ сут в 3-4 введения.	Для в/в введения следует разводить в соотношении 1:25 в 0,9 % р-ре натрия хлорида или 5 % р-ре глюкозы, введение осуществляется медленно — в течение 1,5-2 ч.
--	--	--	---

17. ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП

1. Диоксидин

Лекарственная форма: р-р д/ин. 0,5% и 1% в ампулах по 5мл и 10мл.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/в: Взрослые: 0,6-0,9 г в сутки в 2-3 введения. Перед в/в введением 0,5% р-р диоксида разводят 5% р-м глюкозы или 0,9% р-м натрия хлорида до концентрации 0,1-0,2%. При длительном орошении раны используются 0,1-0,2% р-ры.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Диоксидин оказывает бактерицидное действие, которое связано со способностью активировать процессы перекисного окисления.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Активен в отношении стафилококков, стрептококков, менингококков, грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Proteus spp.*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Shigellaspp.*, *Salmonellaspp.*, *M.tuberculosis*).

К диоксидину чувствительны многие анаэробы (*Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *P.acnes*, *Lactobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *P.niger*), а также актиномицеты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При в/в введении препарат хорошо проникает в различные органы и ткани, терапевтические концентрации в крови сохраняются в течение 4-6 ч. Практически не подвергаются метаболизму, выводится почками.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: головная боль, судорожные сокращения икроножных мышц.

Реакции на в/в введение: озноб, лихорадка.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, анафилактический шок.

Кора надпочечников: дистрофия и деструкция, возможно развитие надпочечниковой недостаточности.

ПОКАЗАНИЯ

Используется как антибиотик глубокого резерва при тяжелых формах инфекций: нижних дыхательных путей (гнойный плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легкого); интраабдоминальных; кожи, мягких тканей, костей и суставов (абсцессы, флегмоны, гнойные посттравматические, послеоперационные и ожоговые раны).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на диоксидин.

Недостаточность функции коры надпочечников

Беременность.

Грудное вскармливание.

Детский возраст.

2. Нитроксолин

Лекарственная форма: табл. 0,05г.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослые по 0,1-0,2 г 4 р/сутки за 1 час до еды. Дети старше 1 мес 5-8 мг/кг/сут в 2-3 приема.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Оказывает бактериостатическое действие за счет селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Активен в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae и грибов рода Candida.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасывается в ЖКТ, но высокие концентрации создаются только в моче. Выводится почками в виде метаболитов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЦНС: головная боль, головокружение, парестезии, полинейропатии. Возможно развитие подострой миелооптической нейропатии.

ЖКТ: тошнота, рвота, потеря аппетита.

Печень: повышение активности трансаминаз.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница.

Сердце: тахикардия.

ПОКАЗАНИЯ

Острый неосложненный цистит (как препарат 2 ряда).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания периферической нервной системы.

Заболевания зрительного нерва.

Тяжелые заболевания печени.

Почечная недостаточность.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Беременность.

Грудное вскармливание.

Недоношенные и новорожденные.

3. Спектиномицин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Пор.д/ин. 2,0 г во флаконах

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/м взрослые: при гонорейном уретрите, цервиците, проктите- 2,0 г однократно; при диссеминированной гонорее- 2,0 г каждые 12 ч в течение 3дней. Дети: масса тела <45 кг – 40мг/кг однократно, масса тела >45 кг – 2,0 г однократно.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Оказывает бактериостатическое действие, подавляя синтез белка рибосомами бактериальных клеток.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Активен в отношении гонококков, в том числе штаммов, резистентных к пенициллину. Умеренно активен в отношении некоторых энтеробактерий и уреаплазм.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Плохо всасывается в ЖКТ, применяется только в/м. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1-2 ч. Не метаболизируется. Выводится почками, период полувыведения 1-3 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Эндоцервикальная гонорея.

Ректальная гонорея.

Гонорейный уретрит.

Генерализованная (диссеминированная, метастатическая) гонорея- у пациентов с аллергией на б-лактамы антибиотики.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на спектиномицин.

Не применять у детей до 1 года.

4. Фосфомицин

МНН: Фосфомицина трометамол

Лекарственная форма: гран. 3г.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослые: при остром цистите- 3,0г однократно, при хронических инфекциях- две дозы по 3,0г через 24 ч; дети старше 5лет: 2,0г однократно.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Оказывает бактерицидное действие, которое связано с нарушением начальных этапов образования клеточной стенки.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Фосфомицин обладает активностью преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Чувствительны кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, протей. Не действует на синегнойную палочку.

Из грамположительной флоры к препарату умеренно чувствительны стафилококки, в том числе некоторые штаммы MRSA.

Не действует на анаэробную флору.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме натошак всасывается из ЖКТ на 60 %. Проникает в различные органы и ткани. Не метаболизируется, экскретируется почками в неизмененном виде. Период полувыведения 4 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Печень: транзитное повышение активности трансаминаз.

ЦНС: головная боль, головокружение.

ЖКТ: тошнота, рвота, боли или дискомфорт в животе, диарея.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, кожный зуд

Показания

Цистит (острый и рецидивирующий).

Противопоказания

Аллергическая реакция на фосфомицин.

5. Фузидиевая кислота

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Фузидиевая кислота в большинстве случаев действует бактериостатически, подавляя синтез белка.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Обладает преимущественной активностью в отношении стафилококков: чувствительно большинство штаммов *S.aureus* и *S.epidermidis*.

Достаточно высокой чувствительностью характеризуются *C.diphtheriae*, *Clostridiaspp.*, анаэробные кокки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасывается при приеме внутрь, биодоступность составляет около 90 %. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2-4 ч. Плохо проникает через ГЭБ, проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени, экскретируется с желчью преимущественно в неактивном состоянии. Период полувыведения 9-14ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЖКТ: тяжесть в эпигастральной области, боли в животе, тошнота, диарея.

Аллергические реакции: сыпь, эозинофилия.

Печень: повышение активности трансаминаз, уровня билирубина в крови, желтуха.

Местные реакции: спазм вен, тромбофлебит при в/в введении.

ПОКАЗАНИЯ

Тяжелые формы стафилококковых инфекций; сепсис; эндокардит; остеомиелит; пневмония; инфекции мягких тканей (карбункулы, абсцессы, раневая инфекция, инфицированные ожоги); муковисцидоз, осложненный стафилококковой инфекцией; псевдомембранозный колит, вызванный *C.dificile*.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на фузидиевую кислоту

Таблица. **Фузидиевая кислота.**

Основные характеристики и особенности применения.

МНН	Лекарственная форма	F (внутри), %	Режим дозирования
Фузидиевой кислоты натриевая соль	Табл. 0,12 г., 0,125 г, 0,25 г.	90	Внутрь Взрослые: 0,5-1,0 г* 3 раза в сутки Дети: 1-5 лет: 0,25 г х 3р/сутки 6-12 лет: 0,5 г х 3р/сутки
Фузидиевая кислота	Гран. д/сusp. д/приема внутрь 2,5 г во флаконах.	90	Внутрь Взрослые: 0,5-1,0 г* 3 раза в сутки Дети: 1-5 лет: 0,25 г х 3р/сутки 6-12 лет: 0,5 г х 3р/сутки
Фузидиевой кислоты диэтаноламиновая соль	Пор. д/ин. в/в 0,25 г, 0,5 г во флаконах.	-	В/в Взрослые: 0,5 г каждые 8 ч. Дети: 20 мг/кг в 3 введения. Введение производится путем медленной инфузии в течение не менее 2 ч.

6. МНН: Хлорамфеникол

Лекарственная форма: Капс. 0,1 г, 0,25 г, 0,5 г. Табл. 0,25 г, 0,5 г, 0,65 г (прол.). Пор. д/ин. 0,5 г, 1,0 г во флаконах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослые: 50-75 мг/кг/сут в 4 приема, дети >1 года 50-75 мг/кг/сут в 4 приема.

Парентерально взрослые: 50-75 мг/кг/сут в 4 введения, дети >1 года 50-75 мг/кг/сут в 4 введения.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Хлорамфеникол оказывает бактериостатическое действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях обладает бактерицидным эффектом в отношении пневмококка, менингококка, *H.influenzae*.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Хлорамфеникол обладает широким спектром антимикробной активности.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен к препарату пневмококк, из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки.

Хлорамфеникол действует на многие грамположительные и грамотрицательные палочки: *H.influenzae*, *E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, возбудители дифтерии, коклюша, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы. К хлорамфениколу чувствительны спирохеты, риккетсии, актиномицеты, спорообразующие и неспорообразующие анаэробы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасывается при пероральном приеме. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема внутрь достигается через 1-3 ч., при в/в введении через 1-1,5 ч. Хорошо проходит ГЭБ и плаценту, проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Экскретируется почками преимущественно в неактивном состоянии. Период полувыведения 1,5-3,5 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гематологические реакции:

- Обратимые (дозозависимые): ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения;
- Необратимые (не зависят от дозы, отмечаются у людей с генетической предрасположенностью): апластическая анемия.

«Серый синдром» новорожденных: рвота, вздутие живота, дыхательные расстройства, цианоз. В дальнейшем присоединяется вазомоторный коллапс, гипотермия, ацидоз.

ЦНС: спутанность сознания, головная боль, периферические полинейропатии, нарушения психики; при длительном применении может развиваться неврит зрительного нерва с угрозой потери зрения.

ЖКТ: глоссит, стоматит, боли в животе, тошнота, рвота, диарея.

Другие: реакция Яриша-Герксгеймера

ПОКАЗАНИЯ

Бактериальный менингит.

Абсцесс мозга.

Генерализованные формы сальмонеллез.

Брюшной тиф.

Риккетсиозы: Ку-лихорадка, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф.

Интраабдоминальные инфекции.

Инфекции органов малого таза.

Газовая гангрена.

При всех перечисленных инфекциях хлорамфеникол рассматривается как препарат второго ряда.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергическая реакция. Беременность. Грудное вскармливание.

Раздел II. Антибактериальная терапия в лечении инфекционных заболеваний кожи.

1. ПИОДЕРМИИ

Антибактериальные средства системного действия назначают при распространенных, глубоких, хронических, рецидивирующих пиодермиях, при отсутствии эффекта от наружной терапии, наличии общих явлений (лихорадка, недомогание) и регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангит), локализации глубоких пиодермий на лице.

Абсолютным показанием к назначению системных антимикробных препаратов является локализация глубоких пиодермий в области лица. Лучше начинать лечение с препаратов широкого спектра действия, нечувствительных к бактериальным β-лактамазам- цефалоспорины последних поколений, фторхинолоны, полусинтетические макролиды, реже -аминогликозиды, линкозамины. Бензипенициллин, пенициллин G и дюрантные препараты, ранее применявшиеся при пиодермии, в настоящее время не считаются препаратами выбора при этих заболеваниях. Перспективно применение полусинтетических пенициллинов, модифицированных ингибиторами β-лактамаз-клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом, которые конкурентно, необратимо подавляют активность фермента, имея к нему больший аффинитет, чем сам антибиотик. Сульбактаму дополнительно присущи слабое антибактериальное действие.

Созданы следующие комбинированные антибиотики, имеющие существенные преимущества перед «моноаналогами»: аугментин, амоксиклав, амоклавин (амоксициллин + клавуланат); амписульбин-КМП, уназин, юноцид, (ампициллин + сульбактам); бетабактил (тикарциллин + клавуланат); тазоцин с тазобактамом и др. Их рекомендуют применять как средства 2-го ряда, когда классическая антибактериальная терапия не дает желаемых эффектов, при генерализации процесса, или если высеян возбудитель, нетипичный для пиодермии.

При назначении вышеописанных антибиотиков следует учитывать, что клавулановая кислота и сульбактам ингибируют β-лактамазы II, III, IV и V типов, но интактны в отношении 1-го, подуцируемого преимущественно *Morganellamorgani*, *Enterobactercloacae*, *Proteusvulgaris*, *Pseudomonasaeruginosa*. Для лечения тяжело протекающих пиодермий многие авторы рекомендуют цефалоспорины, их достоинства: широкий спектр антимикробной активности, малая чувствительность к β-лактамазам, способность хорошо проникать в органы и ткани.

Средства первого поколения (цефазолин, цефалексин, цефалотин и др. для парентерального введения) наиболее активны в отношении β-лактамазопродуцирующих стафилококков и стрептококков, однако, пенициллинустойчивые стрептококки и пенициллинустойчивые стафилококки к ним резистентны. В ряду Г-бактерий препараты 1-го поколения влияют лишь на кишечную палочку, клебсиелл и некоторые виды протей.

Цефалоспорины 2-го поколения (цефобид, цефуоксим, цефаклор, цефотетан и др.) воздействуют на значительное количество Г- микроорганизмов, но несколько менее активных в отношении Г+. Ни одно из этих средств не подавляет синегнойную палочку. При тяжелом течении болезни, недостаточной эффективности других средств, генерализации процесса могут применяться цефалоспорины 3-го поколения-цефтриаксон, цефоперазон, цефтибутен и др. Они обладают устойчивостью к β-лактамазам, высокоактивны против Г- микроорганизмов, но могут уступать, особенно лактамоцеф, препаратам 1-го и 2-го поколений по действию на Г+ флору.

При пиодермиях широко назначают природные и полусинтетические макролиды. Среди первых применение нашли: эритромицин, эрацин, мидекамицин, спиромицин, а среди вторых- кларитромицин, рокситромицин, дицитромицин, а также азитромицин. Спектр антимикробного действия природных и полусинтетических макролидов сходен- Г+ кокки и палочки, Г- кокки, но по выраженности эффекта полусинтетические препараты существенно превосходят природные. Некоторые из них (клаксид, рулид, дицитромицин) способны проникать в элементы системы мононуклеарных фагоцитов и высокоэффективны против внутриклеточно локализованных микроорганизмов; они же стимулируют фагоцитарную активность полиморфноядерных лимфоцитов и моноцитов. Высокую оценку получил азитромицин, обладающий уникальной тропностью к локусам воспаления, что обеспечивает «векторный» лечебный эффект.

В ряду антибиотиков иного химического строения при пиодермиях рекомендуется аминогликозиды, линкозамин, тетрациклины. Первые две группы близки по спектру действия и применяются при пиодермиях, вызванных Г+ и Г- флорой. Аминогликозид нетромицин сульфат характеризуется лучшей переносимостью и эффективен при инфекциях, вызванных резистентными к иным аминогликозидам штаммами.

Среди линкозамин при пиодермиях могут назначаться линкомицин, а также его полусинтетическое производное- клиндамицин. Линкомицин показан при гнойничковых процессах, вызванных Г+ флорой; на Г- микроорганизмы действует слабо и лишь в высоких концентрациях. Спектр действия клиндамицина сходный, однако он способен подавлять анаэробные Г- бактерии типа *Bacteroides* species, *Fusobacterium* species.

В качестве этиотропных средств сравнительно широко применяют тетрациклины (чаще полусинтетические- доксицилин, миноцилин, метацилин и др.). Эти антибиотики подавляют большинство Г+ и Г- микроорганизмов.

Помимо антибиотиков для лечения пиодермий сравнительно широко применяют антибактериальные средства -фторхинолоны: ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, норфлоксацин, пефлоксацин. Общим для этих препаратов является бактерицидный механизм действия (блок ДНК-топоизомеразы II, что по сути уничтожает генетический код), устойчивость к β-лактамазам, хорошее проникновение в органы и ткани, широкий спектр действия, включающий большинство аэробных Г+ и Г- микроорганизмов. Фторхинолоны обнаруживают постантибиотический эффект («последствие» после отмены) в отношении стафилококков, синегнойной палочки, энтеробактерий. Они хорошо проникают внутрь макрофагов и полиморфноядерных лимфоцитов, повышают объем фагоцитоза, лейкоцитов и макрофагов.

В некоторых случаях при пиодермиях могут быть назначены нитрофураны- фуразолидон, фуразолин, солафур. Средства воздействуют на Г+ и Г- бактерии, иногда подавляют микроорганизмы, резистентные к сульфаниламидам, антибиотикам.

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ПЕНИЦИЛЛИНА

Бензилпенициллина натриевая соль 100 000; 125 000; 200 000; 250 000; 300 000; 500 000; 1 000 000 ЕД- детям в/м 25 000-50 000 ЕД/кг массы тела в сутки, взрослым- 2 000 000-12 000 000 ЕД в сутки в/м. Препарат вводят каждые 4-6 часов. Курс лечения 7-10 дней, или

Амоксициллина тригидрат 250; 500 мг- детям в возрасте до 2 лет- 20 мг/кг массы тела в сутки, от 2 до 5 лет- по 125 мг 3 раза в сутки, от 5 до 10 лет- по 250 мг 3 раза в сутки, старше 10 лет и взрослым по 500 мг 3 раза в сутки. Курс лечения 7-10 дней, или

Амоксициллин 125; 250; 500 мг- детям в возрасте до 3 лет-30 мг/кг/сут в 2-3 приема, от 3 до 10 лет и взрослым- по 500-750 мг 2 раза в сутки. Курс лечения 7-10 дней, или

Амоксициллин тригидрат+ клавулановая кислота 250+125 мг; 500+125 мг; в форме суспензии 125+31 мг (5 мл); суспензия форте 250+62,5 мг (5 мл) – детям от 3 месяцев до года по 2,5 мл суспензии 3 раза в сутки, от 1 года до 7 лет – по 5 мл суспензии 3 раза в сутки, от 7 до 14 лет- по 10 мл суспензии или по 5 мл суспензии форте 3 раза в сутки, детям старше 14 лет и взрослым – по 375-625 мг (1 табл.) 3 раза в сутки. Курс лечения 7-10 дней.

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Цефалексин 250; 500 мг- детям с массой тела менее 40 кг-25-50 мг/кг/сут, взрослым по 250-500 мг 4 раза в сутки. Курс лечения 7-14 дней, или

Цефадроксил 250 мг в 5 мл- детям с массой тела менее 40 кг- 25-50 мг/кг/сут, детям с массой тела более 40 кг и взрослым-1-2 г в 1-2 раза в сутки. Курс лечения- 7-14 дней, или

Цефазолин 500 мг; 1г- детям 20-40 мг/кг/сут, суточная доза для взрослых- 1 г. Частота введения 2-4 раза в сутки. Курс лечения 7-10 дней, или

Цефаклор 125;250;500 мг-детям в возрасте до 6 лет 30 мг/кг/сут в 3 приема, от 6 до 10 лет - по 250 мг 3 раза в сутки, детям старше 10 лет и взрослым- по 500 мг 3 раза в сутки. Курс лечения 7-10 дней, или

Цефуросим 125,250 мг; 750 мг, 1,5 г во флаконах в/м или в/в. При приеме внутрь- детям по 125-250 мг 2 раза в сутки, взрослым по 250-500 мг 2 раза в сутки. Кратность приема-2 раза в сутки. При парентеральном введении- детям до 3 месяцев- 30 мг/кг/сут 2-3 раза в сутки, детям старше 3-х месяцев- 60 мг/кг/сут 3-4 раза в сутки, взрослым по 750 мг-1,5 г в сутки, или

Цефиксим 100 мг (5 мл); 200; 400 мг- детям в возрасте до 12 лет- 8 мг/кг 1 раз в сутки в форме суспензии, детям старше 12 лет и взрослым- 400 мг 1 раз в сутки. Курс лечения 7-10 дней, или

Цефотаксим 1 г в/м или в/в- детям с массой тела менее 50 мг- 50-100 мг/кг/сут с интервалом введения 6-8 часов, детям с массой тела более 50 кг и взрослым 2-6 г в сутки с интервалом введения 8-12 часов. Курс лечения 5-10 дней, или

Цефтриаксон 250 мг; 1г; 2г в/м- детям в возрасте до 12 лет- 50-75 мг/кг/сут 1 раз в сутки, детям старше 12 лет и взрослым-1-2 г 1 раз в сутки. Курс лечения 7-10 дней, или

Цефепима дигидрохлорида моногидрат 500 мг; 1 г в/м- детям с массой тела менее 40 кг- 100 мг/кг/сут, детям с массой тела более 40 кг и взрослым- 2г в сутки. Частота введения 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Курс лечения 7-10 дней.

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ

Эритромицин 200 мг- детям в возрасте до 3 мес- 20-40 мг/кг/сут, детям в возрасте от 3 месяцев до 18 лет-30-50 мг/кг/сут, старше 18 лет- суточная доза 1-4 г. Кратность приема 4 раза в сутки. Курс лечения-5-14 дней, или

Азитромицин 125(5 мл); 250; 500мг- детям из расчета 10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 3-х дней или в 1-й день 10 мг/кг, затем в течение 4 дней 5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки, взрослым- 1 г в 1-й день, затем со 2-го по 5-й день 500 мг 1 раз в сутки , или

Кларитромицин 125(5 мл); 250;500 мг-детям-7,5 мг/кг/сут, взрослым- 500-1000 мг в сутки. Кратность приема 2 раза в сутки. Курс лечения-10-14 дней.

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНА

Доксициклина гидрохлорид, моногидрат 100 мг- детям старше 12 лет с массой тела менее 50 кг в 1-й день-4 мг/кг массы тела 1 раз в сутки, в последующие дни- 2 мг/кг массы тела 1 раз в сутки. Детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг и взрослым- в первые сутки 200 мг однократно, затем по 100 мг 1 раз в сутки. Курс лечения-10-14 дней.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Ципрофлоксацин 250; 500; 750 мг peros; 2 мг(1мл) в/м-детям старше 18 лет и взрослым по 250-500 мг 2 раза в сутки. Курс лечения-5-15 дней, или

Левифлоксацин 250; 500 мг peros; раствор для инъекций 5 мг (1 мл)- детям старше 18 лет и взрослым- по 250-500 мг 1-2 раза в сутки peros или в/в. Курс лечения-7-14 дней, или

Офлоксацин 200 мг; раствор для инфузий 2 мг(1мл)- детям старше 18 лет и взрослым по 200-400 мг 2 раза в сутки. Курс лечения-7-14 дней.

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Гентамицина сульфат раствор для инъекций 40 мг (1 мл) - детям до 2 лет-2-5 мг/кг/сут, детям старше 2 лет- 3-5 мг/кг/сут. Кратность введения 3 раза в сутки. Взрослым 3-5 мг/кг/сут, кратность введения 2-4 раза в сутки. Курс лечения 7-10 дней.

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ЛИНКОЗАМИДОВ

Клиндамицин 150 мг- при приеме внутрь детям по 3-6 мг/кг 4 раза в сутки, взрослым по 150-450 мг 4 раза в сутки; при парентеральном введении детям 15-40 мг/кг/сут, взрослым-600 мг-2,7 г в сутки, кратность введения 3-4 раза в сутки. Курс лечения-10 дней.

2. МИКРОБНАЯ ЭКЗЕМА

Ввиду клинической картины микробной экземы, в которой наряду с воспалительными явлениями: отеком тканей и экссудацией- имеются пустулы и пузырьки с гнойным содержимым, возникает необходимость в применении антибиотиков. Обычно назначают препараты широкого спектра действия ввиду наличия полимикробной ассоциации: цефалоспорины различных поколений (цефалексин, цефазолин, цефаклор, цефуросим, цефуросим-аксетил, цефоперазон, цефтизоксим, цефтриаксон, цефпиром и др.), тетрациклины (юнидокс-солютаб, доксициклин, миноциклин и др.), макролиды (кларитромицин, ровамицин), аминогликозиды (нетромицин, гентамицин, амикацин и др.), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин).

Выбор антибактериального средства должен, по возможности, подтверждаться результатами бактериологического исследования с определением антибиотикочувствительности. Назначая цефалоспорины, следует помнить, что препарат 1-го поколения (цефалексин, цефазолин) наиболее активны в отношении большинства Гр+ бактерий, а из Гр- -они подавляют только кишечную палочку, протей, клебсиеллу. Цефалоспорины 2-го поколения (цефаклор, цефуросим, цефокситин, цефотетан, и др.) эффективно подавляют Гр+ бактерии и еще более активно- Гр- флору. Наибольший эффект в этом отношении присущ препаратам 3-ей генерации (цефтриаксону, цефтазидину, цефиксиму, цефотаксиму и др.); эти препараты рекомендуются при различных язвенных формах, но особенно показаны при госпитальных инфекциях кожи, часто обусловленных микробными ассоциациями. Наиболее торпидные язвенные

пиодермии с полирезистентностью к различным средствам могут реагировать на терапию цефалоспорином 4-го поколения цефпиромом (кейтен), для которого характерен широкий спектр действия, хорошая переносимость.

Из аминогликозидов внимания заслуживает нетромицин (нетилмицина сульфат), действующий на микроорганизмы, резистентные к иным препаратам этой группы (в том числе гентамицину, сизомицину, амикацину, тобрамицину, канамицину).

Широко используют фторхинолоны- особенно цiproфлоксацин (ципробай, цифран, ципролет и др.) и офлоксацин (таривид, заноцин, синацин). К их достоинствам относят широкий спектр действия, полную нечувствительность к микробным бета-лактамазам, возможность перорального и парентерального применения, хорошую совместимость с иными антимикробными средствами, низкую аллергенность.

Азитромицин внутрь 500 мг в 1-е сутки, затем 250 мг 1р/сут в течение 4 сут, или

Ампициллин в/м по 500 мг 4р/сут в течение 6-8 сут, внутрь по 500 мг 4 р/сут в течение 5-7 сут, или

Гентамицин в/м 3мг(кг/сут) в 2 введения в течение 6-8 сут, или

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут в течение 5-7 сут, или

Левифлоксацин внутрь 250 мг или 500 мг 1р/сут в течение 5-7 сут, или

Линкомицин внутрь по 500 мг 3р/сут в течение 5-7 сут, или

Офлоксацин внутрь по 200 мг 2 р/сут в течение 5-7 сут, или

Цефазолин в/м по 1г 2р/сут в течение 6-8 сут, или

Цефотаксим в/м по 1 г 3 р/сут в течение 6-8 сут, или

Цiproфлоксацин внутрь по 250 мг или 500 мг 2 р/сут в течение 5-7 сут.

3. ПАПУЛОПУСТУЛЕЗНАЯ ФОРМА УГРЕВОЙ СЫПИ

Традиционно широким остается применение антибактериальных средств, что особенно оправдано при микробных ассоциациях, делающих течение угревой болезни более тяжелым, способствующих формированию флегмонозных, абсцедирующих и иных глубоких форм угрей.

Клиническая эффективность большинства антибиотиков обычно ниже, чем их подавляющее действие на Р. аспе в лабораторных условиях, в связи с чем для действенной терапии при акне пригоден лишь ограниченный круг препаратов - тетрациклины, макролиды и азалиды, клиндамицин.

Основаниями к назначению тетрациклинов при угревой болезни являются: способность проникать в воспаленные ткани, сальные железы, накапливаясь в них; подавление Р. аспе и других симбиотов; снижение функциональной активности сальных желез; уменьшение уровня СЖК в кожном сале (всвязи с угнетением липазы Р.аспе).

Тетрациклины рекомендуются при тяжелых формах акне на фоне жирной себореи, с выраженной воспалительной реакцией- когда антибиотикограмма выявляет высокую чувствительность бактерий к данной группе препаратов; при этом сопоставляется адекватность лечебного эффекта степени побочных эффектов, которые при применении тетрациклинов наблюдаются сравнительно часто. Предпочтение следует отдавать полусинтетическим пенициллинам, которые сочетают высокую эффективность со

сниженной токсичностью и хорошей переносимостью; хорошо зарекомендовали себя юнидокс-солютаб, доксибене, вибрамицин, доксициклин, миноциклин.

Широко используют при акне эритромицин, который, в отличие от тетрациклинов, может применяться у беременных, детей, лучше переносится. Преимуществом перед обычным эритромицином обладает эритромицин ацистрат (эрацин), обладающий более выгодными фармакокинетическими характеристиками (например, биодоступностью) и дающий меньше число побочных эффектов.

Системные препараты:

Доксициклин 0,1 г 2 р/сут в течение 14-21 сут или

Джозамицин 0,25-0,5 г 4 р/сут в течение 14-21 сут или

Эритромицин 0,25 г 4 р/сут в течение 14-21 сут или

Клиндамицин 0,15-0,3 г 4 р/сут в течение 14-21 сут или

Ко-тримоксазол внутрь 480 мг 2 р/сут в течение 14-21 сут

Системные антибактериальные ЛС назначаются при множественных (более 20) диссеминированных папулопустулезных акне-элементах, преобладании инфильтративных элементов.

Распечатано с сайта www.ksma.ru

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. На прием обратился пациент. К, 20 лет. Болеет в течение 1 месяца. На передней поверхности голени расположены 4 язвы округлой формы, размерами 2х2 см, 1,8х2 см, 1х1 см, 0,3х0,3 см, дно которых заполнено грануляциями красного цвета, края окружены гиперемизированным или гиперпигментированным венчиком. Кроме того, здесь имеются единичные пустулы 2х2 см, окруженные гиперемизированным ободком.

Ваш предположительный диагноз и его обоснование? С каким заболеванием необходимо проводить дифференциальную диагностику? Тактика врача.

2. К Вам на прием обратилась женщина 21 года с жалобами на высыпания на коже лица и груди, которые впервые отметила в 15 лет. При осмотре: температура тела 36,4. С, кожа лица жирная, выводные протоки сальных желез расширены, имеется большое количество комедонов, депигментированных точечных рубцов. На щеках и подбородке несколько богрово-красных, болезненных при пальпации узлов с кровянисто-гнойным, вязким экссудатом. Аналогичные высыпания, не менее выраженные, имеются на верхней части груди. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Сахар крови 5,5 ммоль/л.

Ваш предположительный диагноз? Наметьте комплекс лечебных мероприятий?

3. На прием обратился молодой человек 17 лет с жалобами на высыпания на лице, спине, груди, появление которых впервые отметил около двух лет назад. Не лечился, так как у отца в юношеском возрасте были аналогичные высыпания, которые самостоятельно прошли. Из семейного анамнеза известно, что отец в настоящее время страдает сахарным диабетом. При осмотре: кожа лица, верхней части груди и спины повышенной сальности, выводные протоки сальных желез зияют, некоторые закупоренные комедонами. Имеются многочисленные фолликулярные папулы и пустулы, а также ярко-розовые, болезненные, величиной с крупную горошину, инфильтрированные узлы с пустулой на вершине, кровянисто-гнойные корочки, округлые рубцы, гиперпигментированные пятна.

Ваш предполагаемый диагноз? Тактика Лечения. Тактика амбулаторного наблюдения пациента.

4. На прием обратилась женщина 53 года с жалобами на сыпь в области лица. Впервые отметила появление единичных высыпаний около трех лет назад. Не лечилась, так как высыпания самостоятельно проходили. Однако последние 3-4 месяца их количество заметно увеличилось, особенно после ультрафиолетового облучения. Последний год беспокоят «приливы», менструации стали нерегулярными. В течение 10 лет страдает язвенной болезнью желудка. При осмотре: кожа лица (преимущественно щеки, нос и подбородок) застойно-синюшного цвета, имеется большое количество телеангиоэктазий, мелких розово-красных папул, единичные гнойнички. Высыпания сопровождаются зудом

Ваш предполагаемый диагноз? Укажит факторы, способствующие развитию заболевания, ухудшению течения заболевания в последнее время. Наметьте план лечения и профилактики заболевания.

5. Больная 17 лет обратилась к дерматологу с жалобами на поражение кистей. Больна около недели, не лечилась. Тщательно мыла руки, считая, что сможет избавиться от «гнойничков». Дерматологический статус: на коже кистей единичные пузыри, дряблые, с гнойным содержимым, изолированные друг от друга, некоторые из них подсыхают в гнойную корочку.

Ваш диагноз? Какое лечение назначите и какие рекомендации дадите пациентке.

Распечатано с сайта www.ksma.ru

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Больной поступил в стационар с фурункулом верхней губы, температура тела 36,6°C. Какое лечение вы назначите?
 - а) повязка с мазью Вишневского;
 - б) повязка с мазью с антибиотиками;
 - в) немедленное вскрытие фурункула;
 - г) **антибиотики внутрь;**
 - д) согревающий компресс.
2. Какое из назначений необходимо прежде всего сделать больному фурункулезом?
 - а) УВЧ;
 - б) рентгенография легких;
 - в) исследование крови на сахар;
 - г) антибиотики внутрь;
 - д) аутогемотерапия,
 - е) **верно г, д.**
3. При псевдофурункулезе не используются:
 - а) **глюкокортикоиды;**
 - б) антибиотики;
 - в) эубиотики;
 - г) антисептики;
 - д) дезинтоксикационная терапия.
4. При эпидемической пузырчатке новорожденных в первую очередь назначают:
 - а) **антибиотики;**
 - б) чистый ихтиол;
 - в) анилиновые красители;
 - г) УВЧ;
 - д) УФ - облучению.
5. Цефалоспорины:
 - а) нарушают строение и функции клеточной стенки микроорганизмов;
 - б) подавляют синтез белка;
 - в) ингибируют транспептидазу;
 - г) конкурируют с правовращающим аланином;
 - д) **верно а, в, г.**
6. К пенициллинам продолжительного действия относятся:
 - а) бициллин – 5;
 - б) бензилпенициллин;
 - в) бициллин-1;
 - г) феноксиметилпенициллин;
 - д) **верно а, в.**
7. Тетрациклины:
 - а) вызывают бактерицидный эффект;
 - б) **нарушают синтез белка микробной клетки;**
 - в) действуют на клеточную стенку микроорганизмов;
 - г) действуют только на грамположительные бактерии;
 - д) обладают широким спектром действия.

8. Пенициллины широкого спектра действия:

- а) карбенициллин;
- б) ампициллин;
- в) оксациллин;
- г) феноксиметилпенициллин;
- д) **верно а, б.**

9. Бензилпенициллин вводят внутримышечно через каждые 4-6 часов, так как он:

- а) быстро разрушается в печени, почках;
- б) обезвреживается в печени;
- в) активно секретируется в канальцах почек;
- г) быстро покидает организм;
- д) **верно в, г.**

10. При гидрадените необходимо назначить:

- а) антибиотики;
- б) повязку с анилиновыми красителями;
- в) холод;
- г) повязку с чистым ихтиолом;
- д) **верно а, г.**

Распечатано с сайта www.ksma.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ЛИТЕРАТУРА	5
РАЗДЕЛ I. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	6
1. Механизмы антибиотикорезистентности	6
2. Общие особенности антибактериальных препаратов	15
3. Группа пенициллинов	16
4. Группа цефалоспоринов	28
5. Группа карбапенемов	37
6. Группа монобактамов	39
7. Группа аминогликозидов	41
8. Группа хинолонов/фторхинолонов	47
9. Группа макролидов	52
10. Группа тетрациклинов	58
11. Группа Линкосамидов	61
12. Группа нитроимидазолов	64
13. Группа нитрофуранов	66
14. Группа Гликопептидов	68
15. Группа Полимиксинов	71
16. Группа Сульфаниламидов и Ко-тримоксазол	73
17. Препараты других групп	77
Раздел II. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ	84
1. Пиодермии	84
2. Микробная экзема	87
3. Папулопустулезная форма угревой сыпи	88
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	90
ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ	92